

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole hameln 200 mg prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rekonstituci (celkový objem 20 ml) obsahuje jeden ml 10 mg vorikonazolu. Po rekonstituci je před podáním nutné další ředění.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna lahvička obsahuje 88,74 mg sodíku a 2 400 mg hydroxypropylbetadexu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek, bez viditelných známek kontaminace.

Po rekonstituci buď vodou pro injekci, nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je rozsah pH mezi 5,0 - 7,0 s osmolalitou 530 mosmol/kg  $\pm$  10 %.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Vorikonazol je širokospektré triazolové antimykotikum a je indikován u dospělých a dětí ve věku od 2 let v následujících případech:

Léčba invazivní aspergilózy.

Léčba kandidémie u pacientů bez neutropenie.

Léčba závažných infekcí vyvolaných druhy *Candida* (včetně *C. krusei*) rezistentními na flukonazol.

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

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

Profylaxe invazivních mykotických infekcí u vysoce rizikových příjemců alogenního transplantátu hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplant, HSCT).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

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

## Léčba

### *Dospělí*

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

Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka:

	<b>Intravenózní</b>	<b>Perorální</b>	
		Pacienti o tělesné hmotnosti 40 kg a vyšší*	Pacienti o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg*
<b>Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)</b>	6 mg/kg každých 12 hodin	400 mg každých 12 hodin	200 mg každých 12 hodin
<b>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</b>	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). Klinické údaje ke zjištění bezpečnosti u intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu při dlouhodobé léčbě jsou omezené (viz bod 5.2).

### *Úprava dávky (dospělí)*

Pokud pacient nesnáší intravenózní léčbu s dávkováním 4 mg/kg dvakrát denně, snižte dávku na 3 mg/kg dvakrát 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 perorální 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 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:

	<b>Intravenózní</b>	<b>Perorální</b>
<b>Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)</b>	9 mg/kg každých 12 hodin	Není doporučeno

<b>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</b>	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 2násobně vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

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

Úprava dávkování (děti [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 pediatrických pacientů ve věku 2 až < 12 let s jaterní nebo ledvinnou nedostatečností nebylo studováno (viz body 4.8 a 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) definovaném 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.

Užívání 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). Klinické údaje ke zjištění bezpečnosti u intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu při dlouhodobé léčbě jsou omezené (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 účinků souvisejících s léčbou. V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a užití 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 se má efavirenz podávat opět v původní dávce (viz body 4.4 a 4.5).

### Starší osoby

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min), dochází k hromadění intravenózního vehikula hydroxypropylbetadexu. Těmto pacientům, pokud posouzení poměru rizika a terapeutického přínosu neospravedlní podávání 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). Použití u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, se nedoporučuje.

Vorikonazol je hemodialyzován s clearance 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 s clearance  $37,5 \pm 24$  ml/min.

### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Childovy-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 Childovy-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 normálních hodnot) 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 případech, kdy přínos převáží možné riziko. Pacienty s těžkou 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. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Klinické údaje ke zjištění bezpečnosti u intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu u pediatrické populace jsou omezené.

### Způsob podání

Přípravek Voriconazole hameln je nutno rekonstituovat a naředit před podáním ve formě intravenózní infuze (pro instrukce viz bod 6.6). Není určen k podání jako bolusová injekce.

## **4.3 Kontraindikace**

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

Interagující léky uvedené v tomto bodě a v bodě 4.5 slouží jako vodítko a nepovažují se za úplný seznam všech možných léků, které mohou být kontraindikovány.

Současné podávání vorikonazolu je kontraindikováno s léčivými přípravky, jejichž metabolismus je vysoce závislý na CYP3A4 a u kterých jsou zvýšené plazmatické koncentrace spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími reakcemi (viz bod 4.5):

- Terfenadin
- Astemizol
- Cisaprid
- Pimozid
- Lurasidon
- Chinidin
- Ivabradin
- Námelové alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Voklosporin
- Venetoklax: Současné podávání je kontraindikováno při zahájení a během titrační fáze dávky venetoklaxu.

Současné podávání vorikonazolu je kontraindikováno s léčivými přípravky, které indukují CYP3A4 a významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu:

- Souběžné podávání s rifampicinem, karbamazepinem, dlouhodobě účinkujícími barbituráty, např. fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou (viz bod 4.5).
- Efavirenz:  
Souběžné podávání standardních dávek vorikonazolu a efavirenzu v dávkách 400 mg jednou denně nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.5). Pro informace o současném podávání vorikonazolu a nižších dávek efavirenzu viz bod 4.4.
- Ritonavir:  
Souběžné podávání s ritonavirem ve vysokých dávkách (400 mg a vyšší 2× denně) je kontraindikováno (viz bod 4.5). Pro informace o současném podávání s nižšími dávkami ritonaviru viz bod 4.4.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Hypersenzitivita

Předepisování vorikonazolu pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly vyžaduje opatrnost (viz též bod 4.8).

##### Délka léčby

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

##### Kardiovaskulární

Vorikonazol je spojován s prodloužením intervalu QTc. Vzácné případy torsade 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.

Vorikonazol má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s potenciálními proarytmickými stavy, jako např.:

- Vrozené nebo získané prodloužení intervalu QTc
- Kardiomyopatie, zvláště se současným srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatická arytmie

- Souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QTc. Elektrolytové poruchy, jako hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie mají být monitorovány a v případě potřeby korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky zkoumající efekt jednotlivých dávek vorikonazolu až 4násobně vyšších než obvyklá denní dávka na interval QTc. U nikoho z účastníků nebyl zaznamenán interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms (viz bod 5.1).

#### Reakce v souvislosti s podáním infuze

Při podávání 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 se závažným základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). Přechodné jaterní reakce, včetně hepatitidy a žloutenky, se vyskytly u pacientů bez dalších identifikovatelných rizikových faktorů. Dysfunkce jater byla při vysazení terapie obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

#### Monitorování jaterní funkce

Pacienti léčení vorikonazolem musí být pečlivě monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče musí zahrnovat laboratorní vyšetření jaterních funkcí (konkrétně hodnoty AST a ALT) na začátku léčby vorikonazolem 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 funkčních jaterních testů beze změn.

Dojde-li k výraznému zvýšení hodnot funkčních jaterních testů, musí se podávání vorikonazolu přerušit, ledaže by bylo pokračování v užívání 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 vorikonazol 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 vorikonazolem 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 vorikonazolem a použití alternativních antimitotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Pokud je však v používání vorikonazolu pokračováno, má být systematicky a pravidelně prováděno dermatologické vyšetření, aby bylo možné časně detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premaligních kožních lézí nebo spinocelulárního karcinomu kůže je nutné podávání vorikonazolu ukončit (viz níže bod Dlouhodobá léčba).
- *Závažné kožní nežádoucí účinky*  
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 vorikonazol vysadit.

#### Nežádoucí účinky 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 vorikonazolu (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 vorikonazolem (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 vorikonazolem (viz bod 4.8).

#### Nežádoucí účinky na zrak

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

#### Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

Akutní selhání ledvin bylo pozorováno u těžce nemocných pacientů léčených vorikonazolem. 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 nutno provádět laboratorní vyšetření, hlavně sérového kreatininu.

#### Monitorování funkce slinivky břišní

Během léčby vorikonazolem je třeba pečlivě sledovat pacienty, zvláště dětské, 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 pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u pediatrických pacientů od 2 let. V pediatrické populaci 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 pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let s malabsorpci a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

- *Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)*

Četnost výskytu fototoxických reakcí je vyšší u pediatrické populace. Protože byl hlášen jejich vývoj směrem k SCC, jsou u této populace nutná přísná opatření k fotoprotekci. U dětí s výskytem pigmentovaných mateřských znamének vzhledu drobných plochých pupínků či pih vzniklých v důsledku fotostárnutí se i po ukončení léčby doporučuje vyhýbat se slunečnímu záření a kontrola u dermatologa i po ukončení léčby.

#### 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 silný 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).

#### Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

#### Inhibitory tyrosinkináz (substráty CYP3A4)

Při souběžném podávání vorikonazolu s inhibitory tyrosinkináz metabolizovanými 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).

#### 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 efavirentzu na 300 mg každých 24 hodin (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Rifabutin (silný 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 dostatečné údaje 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 (zahrnujícím prodloužení intervalu QTc). Může být nutné snížení dávek methadonu (viz bod 4.5).

#### Krátkodobě účinkující opioidy (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku alfentanilu, fentanylu a jiných rychle účinkujících 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 počase alfentanilu 4násobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii současné podání vorikonazolu s fentanylem vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty AUC 0-∞ fentanylu, časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opioidy (včetně delší doby monitorování respiračních funkcí) může být nezbytné.

#### Dlouhodobě účinkující opioidy (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku oxycodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opioidů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opioidy může být nezbytné (viz bod 4.5).

#### Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

Současné podání perorálního vorikonazolu a perorálního flukonazolu vedlo u zdravých subjektů k výraznému zvýšení hodnot  $C_{max}$  a AUC $_{\tau}$  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 monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem (viz bod 4.5).

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 88,74 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 4,44 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 26,62 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku, a považuje se za vysoký obsah sodíku.

#### Hydroxypropylbetadex

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 400 mg cyklodextrinu v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 120 mg/ml, je-li rekonstituován ve 20 ml čirého koncentrátu (viz body 2 a 6.1)

Cyklodextriny (CD) jsou pomocné látky, které mohou mít vliv na vlastnosti léčivé látky nebo jiných léčivých přípravků (jako je toxicita nebo penetrace kůží). Bezpečnostní aspekty CD byly zváženy v průběhu vývoje léčivého přípravku a během posouzení jeho bezpečnosti.

U dětí mladších 2 let může nižší glomerulární funkce chránit proti renální toxicitě, ale může vést k vyšší hladině cyklodextrinů v krvi.

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 možnost, že vorikonazol zvýší plazmatické koncentrace léků biotransformovaných těmito izoenzymy CYP450, obzvláště látek metabolizovaných CYP3A4, jelikož vorikonazol je silným inhibitorem 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 interval QTc, je třeba vorikonazol podávat s opatrností. V případech, kdy by vorikonazol mohl zvýšit plazmatické hladiny látek metabolizovaných izoenzymy CYP3A4 (některá antihistaminika, chinidin, cisaprid, pimozid a

ivabradin), je současné podávání kontraindikováno (viz níže a 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”) a jsou seřazeny podle terapeutických tříd. Směrování šipky u každého farmakokinetického parametru je dáno 90 % intervalem spolehlivosti pro poměr geometrických průměrů, který je buď v ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) nebo nad ( $\uparrow$ ) 80 – 125 % rozmezím. Hvězdička (\*) indikuje vzájemné interakce.  $AUC_{\tau}$  představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkového intervalu,  $AUC_{\tau}$  od času 0 až do poslední měřitelné koncentrace a  $AUC_{0-\infty}$  od času 0 do nekonečna.

Léčivé přípravky uvedené v tabulce slouží jako vodítko a nepovažují se za úplný seznam všech možných léčivých přípravků, které jsou kontraindikovány nebo mohou interagovat s vorikonazolem.

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru</b> <b>(%)</b>	<b>Doporučení týkající se</b> <b>souběžného podávání</b>
<b>Antacida</b>		
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH v žaludku]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 18 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 23 %	Žádná úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]</i>	Omeprazol $C_{max}$ $\uparrow$ 116 % Omeprazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 280 % Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 15 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 41 %  Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být také inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků.	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje.  Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávkách 40 mg nebo vyšších se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.
Ranitidin (150 mg BID) <i>[zvyšuje pH v žaludku]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
<b>Antiaritmika</b>		
Digoxin (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxin $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Digoxin $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
Chinidin <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace chinidinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a vzácně i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Antibakteriální léčiva</b>		
Flukloxacilin <i>[induktor CYP450]</i>	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.

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru</b> <b>(%)</b>	<b>Doporučení týkající se</b> <b>souběžného podávání</b>
<p>Makrolidová antibiotika</p> <p>Erythromycin (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i></p> <p>Azithromycin (500 mg QD)</p>	<p>Vorikonazol C<sub>max</sub> a AUC<sub>τ</sub> ↔</p> <p>Vorikonazol C<sub>max</sub> a AUC<sub>τ</sub> ↔</p> <p>Účinek vorikonazolu na erythromycin ani na azithromycin není znám.</p>	Žádná úprava dávky
<p>Rifabutin <i>[silný induktor CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓ 69 % Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 78 %</p> <p>V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓ 4 % Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 32 %</p> <p>Rifabutin C<sub>max</sub> ↑ 195 % Rifabutin AUC<sub>τ</sub> ↑ 331 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C<sub>max</sub> ↑ 104 % Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↑ 87 %</p>	<p>Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a rifabutinu. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg intravenózně BID nebo z 200 mg na 350 mg perorálně BID (ze 100 mg na 200 mg perorálně BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při souběžném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) <i>[silný induktor CYP450]</i></p>	<p>Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓ 93 % Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 96 %</p>	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Cytostatika</b>		
<p>Glasdegib <i>[substrát CYP3A4]</i></p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace glasdegibu a zvyšuje riziko prodloužení intervalu QTc.</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG (viz bod 4.4).</p>
<p>Tretinoin <i>[substrát CYP3A4]</i></p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit koncentrace tretinoinu a zvýšit riziko nežádoucích účinků (pseudotumor cerebri, hyperkalcemie).</p>	<p>Během léčby vorikonazolem a po jejím ukončení se doporučuje upravit dávku tretinoinu.</p>
<p>Inhibitory tyrosinkináz (včetně, ale nikoli pouze: axitinibu, bosutinibu, kabozantinibu, ceritinibu, kobimetinibu, dabrafenibu, dasatinibu, nilotinibu, sunitinibu, ibrutinibu, ribociklibu) <i>[substráty CYP3A4]</i></p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitorů tyrosinkináz metabolizovaných cestou CYP3A4.</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz a pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek [ <i>Mechanismus interakce</i> ]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
Venetoklax [ <i>substrát CYP3A</i> ]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace venetoklaxu.	Na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu je souběžné podávání vorikonazolu <b>kontraindikováno</b> (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.
Vinka alkaloidy (včetně, ale nikoli pouze: vinkristinu a vinblastinu) [ <i>substráty CYP3A4</i> ]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě.	Má být zváženo snížení dávky vinka alkaloidů.
<b>Antikoagulancia</b>		
Warfarin (30 mg v jednorázové dávce podané souběžně s vorikonazolem 300 mg BID) [ <i>substrát CYP2C9</i> ]  Jiné perorální kumariny (včetně, ale nikoli pouze: fenprokumonu, acenokumarolu) [ <i>substráty CYP2C9 a CYP3A4</i> ]	Maximální prodloužení protrombinového času bylo přibližně na 2násobek.  I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů, což může způsobit prodloužení protrombinového času.	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
<b>Antikonvulziva</b>		
Karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty (včetně, ale nikoli pouze: fenobarbitalu, mefobarbitalu) [ <i>silné induktory CYP450</i> ]	I když to nebylo zkoumáno, karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty pravděpodobně významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Fenytoin [ <i>substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450</i> ]  300 mg QD  300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	  Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 49 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 69 %  Fenytoin C <sub>max</sub> ↑ 67 % Fenytoin AUC <sub>τ</sub> ↑ 81 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 34 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 39 %	  Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.  Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg perorálně BID (ze 100 mg na 200 mg perorálně BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2).

Léčivý přípravek [Mechanismus interakce]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
<b>Antidiabetika</b>		
Deriváty sulfonylurey (včetně, ale nikoli pouze: tolbutamidu, glipizidu, glyburidu) [substráty CYP2C9]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a způsobuje hypoglykémii.	Doporučuje se pečlivé monitorování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.
<b>Antimykotika</b>		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 57 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Snížení dávky a/nebo frekvence podávání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.
<b>Antihistaminika</b>		
Astemizol [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a vzácně i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Terfenadin [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace terfenadinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a vzácně i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Přípravky k léčbě infekce HIV</b>		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↔ Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Žádná úprava dávky
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]		
Vysoká dávka (400 mg BID)	Ritonavir $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 66 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 82 %	Souběžné podávání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).
Nízká dávka (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25 % Ritonavir $AUC_{\tau}$ ↓ 13 % Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 24 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 39 %	Souběžného podávání vorikonazolu a nízkých dávek ritonaviru (100 mg BID) je třeba se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika pro pacienta.

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se souběžného podávání</b>
Další inhibitory HIV proteázy (včetně, ale nikoli pouze: sachinaviru, amprenaviru a nelfinaviru)* <i>[substráty a inhibitory CYP3A4]</i>	Nebylo klinicky zkoumáno. Studie <i>in vitro</i> ukazují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a že metabolismus vorikonazolu může být také inhibován inhibitory HIV proteázy.	Doporučuje se pečlivé monitorování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti a může být nezbytná úprava dávky.
Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, NNRTI) <i>[induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]</i>		
Efavirenz 400 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID*	Efavirenz $C_{max}$ ↑ 38 % Efavirenz $AUC_t$ ↑ 44 % Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 61 % Vorikonazol $AUC_t$ ↓ 77 %	Podávání vorikonazolu ve standardních dávkách a efavirenu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).
Efavirenz 300 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 400 mg BID*	V porovnání s efavirenzem 600 mg QD: Efavirenz $C_{max}$ ↔ Efavirenz $AUC_t$ ↑ 17 %  V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 23 % Vorikonazol $AUC_t$ ↓ 7 %	Vorikonazol lze podávat souběžně s efavirenzem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg BID a dávka efavirenu se sníží na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem se má efavirenz podávat opět v původní dávce (viz body 4.2 a 4.4).
Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (včetně, ale nikoli pouze: delavirdinu, nevirapinu)* <i>[substráty, inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450]</i>	Nebylo klinicky zkoumáno. Studie <i>in vitro</i> ukazují, že NNRTI mohou inhibovat metabolismus vorikonazolu a vorikonazol může inhibovat metabolismus NNRTI. Poznatky o účinku efavirenu na vorikonazol naznačují, že NNRTI může indukovat metabolismus vorikonazolu.	Doporučuje se pečlivé monitorování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti a může být nezbytná úprava dávky.
<b>Antipsychotika</b>		
Lurasidon <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Pimozid <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a vzácně i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru</b> <b>(%)</b>	<b>Doporučení týkající se</b> <b>souběžného podávání</b>
<b>Antivirotika</b>		
Letemovir <i>[induktor CYP2C9 a CYP2C19]</i>	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 39 % Vorikonazol AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44 % Vorikonazol C <sub>12</sub> ↓ 51 %	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu a letermoviru nelze vyhnout, je třeba sledovat případnou ztrátu účinnosti vorikonazolu.
<b>Benzodiazepiny</b>		
<i>[substráty CYP3A4]</i> Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce)  Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce)  Jiné benzodiazepiny (včetně, ale nikoli pouze: triazolamu, alprazolamu)	V nezávislé publikované studii: Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7násobek  V nezávislé publikované studii: Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8násobek Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3násobek  I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 a vede k prodlouženému sedativnímu účinku.	Má být zváženo snížení dávky benzodiazepinů.
<b>Přípravky působící na kardiovaskulární systém</b>		
Ivabradin <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace ivabradinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a vzácně i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Potenciátory transmembránového regulátoru vodivosti u cystické fibrózy</b>		
Ivakaftor <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ivakaftoru s rizikem zvýšení výskytu nežádoucích účinků.	Doporučuje se snížení dávky ivakaftoru.
<b>Deriváty námelových alkaloidů</b>		
Námelové alkaloidy (včetně, ale nikoli pouze: ergotaminu a dihydroergotaminu) <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace námelových alkaloidů a vede k ergotismu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Přípravky ovlivňující motilitu gastrointestinálního traktu</b>		
Cisaprid <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace cisapridu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a vzácně i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)

Léčivý přípravek [Mechanismus interakce]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podávání
<b>Rostlinné léčivé přípravky</b>		
Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (souběžně podávána s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Vorikonazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59 %	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Imunosupresiva</b>		
[substráty CYP3A4]  Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledviny užívajících dlouhodobě cyklosporin)  Everolimus [také substrát P-gp]  Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)  Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)  Voklosporin	Cyklosporin C <sub>max</sub> ↑ 13 % Cyklosporin AUC <sub>τ</sub> ↑ 70 %	Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyklosporinem se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pečlivě monitorovat hladinu cyklosporinu. Zvýšené hladiny cyklosporinu jsou spojeny s nefrotoxicitou. <u>Při ukončení léčby vorikonazolem se musí hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u>
	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu.	Souběžné podávání vorikonazolu a everolimu se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4).
	V nezávislé publikované studii: Sirolimus C <sub>max</sub> ↑ 6,6násobek Sirolimus AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 11násobek	Souběžné podávání vorikonazolu a sirolimu je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).
	Takrolimus C <sub>max</sub> ↑ 117 % Takrolimus AUC <sub>t</sub> ↑ 221 %	Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených takrolimem se doporučuje snížit dávku takrolimu na třetinu původní dávky a pečlivě monitorovat hladinu takrolimu. Zvýšené hladiny takrolimu jsou spojeny s nefrotoxicitou. <u>Při ukončení léčby vorikonazolem se musí hladiny takrolimu pečlivě monitorovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u>
	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace voklosporinu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se souběžného podávání</b>
Kyselina mykofenolová (1 g v jednorázové dávce) <i>[substrát UDP-glukuronyltransferázy]</i>	Kyselina mykofenolová $C_{\max} \leftrightarrow$ Kyselina mykofenolová $AUC_t \leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
<b>Hypolipidemika / inhibitory HMG-CoA reduktázy</b>		
Statiny (např. lovastatin) <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace statinů metabolizovaných cestou CYP3A4 a mohl by vést k rhabdomyolýze.	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu a statinů metabolizovaných cestou CYP3A4 nelze vyhnout, má se zvážit snížení dávky statinu.
<b>Selektivní nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MR)</b>		
Finerenon <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace finerenonu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Eplerenon <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace eplerenonu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)</b>		
<i>[substráty CYP2C9]</i>  Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce)  Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	  S-ibuprofen $C_{\max} \uparrow 20 \%$ S-ibuprofen $AUC_{0-\infty} \uparrow 100 \%$  Diklofenak $C_{\max} \uparrow 114 \%$ Diklofenak $AUC_{0-\infty} \uparrow 78 \%$	Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Může být nutné snížení dávky NSAID.
<b>Opioidy</b>		
Dlouhodobě účinkující opiáty <i>[substráty CYP3A4]</i>  Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)	  V nezávislé publikované studii: Oxykodon $C_{\max} \uparrow 1,7$ násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty} \uparrow 3,6$ násobek	Má se zvážit snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodonu). Může být nutné časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opiáty.
Methadon (32–100 mg QD) <i>[substrát CYP3A4]</i>	R-methadon (aktivní) $C_{\max} \uparrow 31 \%$ R-methadon (aktivní) $AUC_{\tau} \uparrow 47 \%$ S-methadon $C_{\max} \uparrow 65 \%$ S-methadon $AUC_{\tau} \uparrow 103 \%$	Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení intervalu QTc. Může být nutné snížení dávky methadonu.

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru</b> <b>(%)</b>	<b>Doporučení týkající se</b> <b>souběžného podávání</b>
Krátkodobě účinkující opiáty <i>[substráty CYP3A4]</i>  Alfentanil (20 µg/kg v jednorázové dávce se souběžně podaným naloxonem)  Fentanyl (5 µg/kg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Alfentanil AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 6násobek  V nezávislé publikované studii: Fentanyl AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34násobek	Má se zvážit snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanilu). Doporučuje se rozšířené a časté monitorování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s opiáty.
<b>Antagonisté opioidních receptorů</b>		
Naloxegol <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace naloxegolu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Perorální kontraceptiva</b>		
Perorální kontraceptiva* <i>[substrát CYP3A4; inhibitor</i> <i>CYP2C19]</i> Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC <sub>τ</sub> ↑ 61 % Norethisteron C <sub>max</sub> ↑ 15 % Norethisteron AUC <sub>τ</sub> ↑ 53 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 14 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 46 %	Kromě monitorování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje monitorování nežádoucích účinků souvisejících s perorálními kontraceptivy.
<b>Steroidy</b>		
Kortikosteroidy  Prednisolon (60 mg v jednorázové dávce) <i>[substrát CYP3A4]</i>	Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11 % Prednisolon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34 %	Žádná úprava dávky  Pacienti dlouhodobě léčení vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě monitorováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).
<b>Antagonisté vasopresinových receptorů</b>		
Tolvaptan <i>[substrát CYP3A]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace tolvaptanu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

O podávání vorikonazolu těhotným ženám není k dispozici dostatek informací.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko u člověka není známo.

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

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby vždycky používat účinnou antikoncepci.

### Kojení

Vylučování vorikonazolu do mateřského mléka nebylo hodnoceno. Při zahájení léčby vorikonazolem je nutno ukončit kojení.

### Fertilita

Ve studiích na zvířatech se neprokázalo žádné zhoršení fertility u samic a samců potkanů (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 2 000 jedinců (včetně 1 603 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 neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zhoršení zraku, pyrexie, vyrážka, zvracení, nauzea, průjem, bolest hlavy, periferní edém, abnormální funkční jaterní test, dechová tíseň a bolest břicha.

Závažnost nežádoucích účinků byla obecně mírná až střední. Při analýze údajů o bezpečnosti podle věku, rasy 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 1 873 dospělých osob v terapeutických (1 603) a profylaktických (270) studiích dohromady, a to podle jednotlivých tříd orgánových systémů.

Četnosti jsou definovány jako 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  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uváděny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky uváděné u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol:

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b> $\geq 1/10$	<b>Časté</b> $\geq 1/100$ až $< 1/10$	<b>Méně časté</b> $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	<b>Vzácné</b> $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	<b>Není známo</b> (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		sinusitida	pseudomembranózní kolitida		

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Méně časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		spinocelulární karcinom (včetně kožního SCC in situ nebo Bowenovy choroby)*, **			
Poruchy krve a lymfatického systému		agranulocytóza <sup>1</sup> , pancytopenie, trombocytopenie <sup>2</sup> , leukopenie, anémie	selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eosinofilie	diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			insufisience kůry nadledvin, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	periferní edém	hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			
Psychiatrické poruchy		deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stav zmatenosti			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	křeče, synkopa, třes, hypertonie <sup>3</sup> , parestezie, somnolence, závrať	otok mozku, encefalopatie <sup>4</sup> , extrapyramidová porucha <sup>5</sup> , periferní neuropatie, ataxie, hypestezie, dysgeuzie	jaterní encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	Postižení zraku <sup>6</sup>	retinální krvácení	porucha zrakového nervu <sup>7</sup> , papiloedém <sup>8</sup> , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	atrofie zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakuze, vertigo, tinitus		

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Méně časté ≥ 1/1 000 až &lt; 1/100</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Srdeční poruchy		supraventrikulár ní arytmie, tachykardie, bradykardie	komorová fibrilace, komorové extrasystoly, komorová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogram u, supraventrikulární tachykardie	torsade de pointes, kompletní atrioventrikulární blokáda, blokáda raménka Tawarova, nodální rytmus	
Cévní poruchy		hypotenze, flebitida	tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dechová tíseň <sup>9</sup>	syndrom akutní dechové tísně, otok plic			
Gastrointestin ální poruchy	průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea	cheilitida, dyspepsie, zácpa, gingivitida	peritonitida, pankreatitida, otok jazyka, duodenitida, gastroenteritida, glositida		
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální funkční jaterní test	žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida <sup>10</sup>	selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém, fototoxická**	Stevensův- Johnsonův syndrom <sup>8</sup> , purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	toxická epidermální nekrolýza <sup>8</sup> , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>8</sup> , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev	kožní lupus erythematodes* ephelides* lentigo*

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b> ≥ 1/10	<b>Časté</b> ≥ 1/100 až < 1/10	<b>Méně časté</b> ≥ 1/1 000 až < 1/100	<b>Vzácné</b> ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	<b>Není známo</b> (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	artritida, periostitida*,**		
Poruchy ledvin a močových cest		akutní selhání ledvin, hematurie	renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	bolest na hrudi, otok obličeje <sup>11</sup> , astenie, třesavka	reakce v místě infuze, onemocnění podobající se chřipce		
Vyšetření		zvýšená hladina 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 dat ve Švédsku

<sup>1</sup> Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.

<sup>2</sup> Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.

<sup>3</sup> Zahrnuje rigiditu šíje a tetanii.

<sup>4</sup> Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.

<sup>5</sup> Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.

<sup>6</sup> Viz odstavec „postižení zraku“ v bodě 4.8.

<sup>7</sup> Po uvedení přípravku na trh byl hlášen dlouhodobý zánět zrakového nervu. Viz bod 4.4.

<sup>8</sup> Viz bod 4.4.

<sup>9</sup> Zahrnuje dyspnoi a námahovou dyspnoi.

<sup>10</sup> Zahrnuje lékové poškození jater, toxickou hepatitidu, hepatocelulární poškození a hepatotoxicitu.

<sup>11</sup> Zahrnuje periorbitální otok, otok 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. Toto postižení zraku bylo přechodné a plně reverzibilní, přičemž většina případů odezněla do 60 minut, a nebylo pozorováno dlouhodobé klinicky významné působení na zrak. Bylo prokázáno zmírnění při opakování dávek vorikonazolu. Postižení zraku bylo obvykle mírného rázu, vzácně vedlo k vysazení přípravku a nebylo spojováno s dlouhodobými důsledky. Postižení zraku může souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

Mechanismus účinku není znám, i když 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 postmarketingového sledování bylo hlášeno dlouhodobé trvání nežádoucích účinků na zrak (viz bod 4.4).

#### *Dermatologické reakce*

V klinických studiích se dermatologické reakce vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi často, ale tito pacienti měli závažné základní onemocnění a užívali souběžně více léčivých přípravků. Většina případů vyrážky byla mírné až střední intenzity. Během léčby vorikonazolem se u pacientů vyskytly i závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) (méně často), toxické epidermální nekrolýzy (vzácně), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

Jestliže dojde u pacienta k rozvoji vyrážky, je třeba je důkladně sledovat a v případě progresu léze vorikonazol vysadit. Byly popsány reakce fotosenzitivity, jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza, zvláště během dlouhodobé terapie (viz 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 % (319/1 768) u dospělých jedinců a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientů, 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 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 účinků u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itraconazolem. Jaterní nežádoucí účinky 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 pediatrických 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 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 12 let sledovaných v rámci programů použití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u pediatrických 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 % pediatrických pacientů oproti 5,3 % u dospělých). Údaje po uvedení přípravku na trh naznačují, že v pediatrické populaci by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu použití 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 papiloedém (1). U pediatrických 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 webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

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

Není známo žádné antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol je hemodialyzován s clearance 121 ml/min. Intravenózní vehikulum hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje s clearance  $37,5 \pm 24$  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 deriváty, ATC kód: J02AC03

#### Mechanismus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 $\alpha$ -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 $\alpha$ -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.

#### Vztahy farmakokinetiky a farmakodynamiky

V 10 terapeutických studiích byla střední hodnota průměrných a maximálních plazmatických koncentrací u jednotlivých jedinců ve všech studiích 2 425 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 1 193 až 4 380 ng/ml) resp. 3 742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2 027 až 6 302 ng/ml). 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 údajů 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 širokospektrovou 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 vůči současně používaným antimykotickým přípravkům je 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) zahrnovaly izolované případy infekcí druhy *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. marneffeii*, *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 µg/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 nutno 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 terapii 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](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 druhy *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 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, vedlejších nosních 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 (starších 12 let) s prokázanou kandidémií, 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 byl 15 dnů v obou skupinách. V primární analýze byla úspěšná odezva, jak ji zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijnímu léčivému přípravku hodnotil Výbor pro vyhodnocení údajů (DRC – Data Review Committee), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací *Candida* 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 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 následně flukonazolu.

Hodnocení zkoušejícího o úspěšném výsledku v každém z těchto časových okamžiků jsou znázorněna v následující tabulce.

<b>Časový okamžik</b>	<b><i>Vorikonazol</i> (n = 248)</b>	<b><i>Amfotericin B</i> → <i>flukonazol</i> (n = 122)</b>
EOT – ukončení léčby	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 druhem *Candida*

Studie byla provedena u 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida* (včetně kandidemie, diseminované a dalších typů invazivní kandidózy) kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. Úspěšnou odpověď zaznamenalo 24 pacientů (9 případů částečné,

15 případů úplné odpovědi). U druhů resistantních na flukonazol jiných než *C. albicans* byl pozorován úspěšný výsledek u 3/3 infekcí vyvolaných *C.krusei* (úplná odpověď) a u 6/8 vyvolaných *C.glabrata* (5 úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch údajů 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* ani u 2 (obě částečné odpovědi) ze 7 pacientů s infekcí vyvolanou *S. prolificans*. Kromě toho byla úspěšná odpověď pozorována u jednoho ze 3 pacientů s infekcí způsobenou 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, 1 infekci vedlejších nosních dutin, a 3 měli diseminované infekce. 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 předchází antimykotickou léčbu buď nesnášela, nebo byla vůči ní refrakterní.

#### Primární profylaxe invazivních mykotických infekcí – účinnost u příjemců HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI

Vorikonazol byl porovnáván s itraconazolem jako primární profylaxe v otevřené, srovnávací, multicentrické studii dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaktickém používání hodnoceného léku po dobu 100 dní po HSCT (bez přerušení na dobu > 14 dní) a přežití bez prokázané nebo pravděpodobné IMI po dobu 180 dní po HSCT. Modified intent-to-treat, MITT populace zahrnovala 465 příjemců alogenního HSCT, přičemž 45 % pacientů mělo AML. 58 % všech pacientů podstoupilo myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným přípravkem byla zahájena ihned po HSCT: 224 pacientů užívalo vorikonazol a 241 užívalo itraconazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem u skupiny MITT činil u vorikonazolu 96 dní a u itraconazolu 68 dní.

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

Cíle studie	Vorikonazol n = 224	Itraconazol 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

V tabulkách níže je uvedena míra výskytu průlomových IMI do dne 180 a primární cíl studie, což je

úspěch ke dni 180, u pacientů s AML a myeloablativními přípravnými režimy:

## 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 hladiny 5 %

\*\*\*Rozdíl v procentuálních podílech, 95 % CI získaný po korekci na randomizaci

## Myeloablativní přípravné režimy

Cíle 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 hladiny 5 %

\*\*\*Rozdíl v procentuálních podílech, 95 % CI získaný po korekci na randomizaci

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

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

Během prvního roku po HSCT se rozvinula prokázaná či pravděpodobná IMI u 7,5 % (3/40) pacientů. Tyto 3 IMI zahrnovaly: 1 případ kandidemie, 1 případ scedosporiízy (v obou případech se jednalo o relaps předchozí IMI) a 1 případ zygomykózy. Míra přežití ke dni 180 činila 80,0 % (32/40) a v 1 roce činila 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 pediatrických 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 pacientů ve věku od 2 do < 12 let činila 40 % (2/5) a u pacientů 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 pacientů ve věku od 2 do < 12 let a 62,5 % (5/8) u pacientů ve věku od 12 do < 18 let.

## Klinické studie zkoumající interval QTc

Ke zhodnocení efektu na interval QTc zdravých jedinců, byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie jednorázového podání třech perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přizpůsobené průměrné maximální nárůsty od výchozí hodnoty v intervalu QTc po 800, 1 200 a 1 600 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 od výchozí hodnoty v intervalu QTc  $\geq$  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 novotvary 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 ( $AUC_T$ ). 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 u i.v. formy 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 lidí je omezena na 21 dní (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  $AUC_T$  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 použití ze soucitu prokázaly zjiitelné koncentrace vorikonazolu u všech těchto pacientů.

### Biotransformace

*In vitro* studie ukázaly, že vorikonazol se metabolizuje 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 bělochů a černochů dosahuje prevalence jedinců se slabým metabolismem vorikonazolu 3 – 5 %. Studie provedené u zdravých bělochů a Japonců ukázaly, že expozice vorikonazolu ( $AUC_T$ ) je u jedinců s jeho slabým metabolismem průměrně 4násobně vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolismem. Jedinci, kteří jsou heterozygotní

extenzivní metabolizéři, vykazují v průměru 2násobně 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 antivysovitickou aktivitu a k celkové účinnosti vorikonazolu nepřispívá.

### Eliminace

Vorikonazol se vylučuje metabolismem 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 dosahuje přibližně 6 hodin. Vzhledem k nelineární farmakokinetice není terminální poločas užitečným prediktorem hromadění ani eliminace vorikonazolu.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Pohlaví*

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

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 osoby*

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u zdravých starších mužů ( $\geq 65$  let) hodnota  $C_{\max}$  o 61 % a hodnota  $AUC_{\tau}$  o 81 % vyšší než u zdravých mladých mužů (18 – 45 let). Mezi zdravými staršími ženami ( $\geq 65$  let) a zdravými mladými ženami (18 – 45 let) nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v hodnotách  $C_{\max}$  a  $AUC_{\tau}$ .

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 pediatrických pacientů ve věku 2 až < 12 let a 26 imunokompromitovaných dospívajících pacientů ve věku 12 až < 17 let. Vícnásobné intravenózní dávky 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg 2x denně a vícnásobné perorální dávky (při 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 jediné farmakokinetické studii s dospívajícími. U pediatrických pacientů byla v porovnání s dospělými pozorována větší variabilita mezi subjekty.

Ze srovnání farmakokinetických údajů pediatrické a dospělé populace vyplývá, že předpokládaná celková expozice ( $AUC_{\tau}$ ) 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 2násobně vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

Vyšší udržovací i.v. dávka u pediatrických pacientů v porovnání s dospělými odráží vyšší eliminační kapacitu u pediatrických pacientů díky většímu poměru velikosti jater k velikosti celého těla. Perorální biologická dostupnost však může být omezená u pediatrických pacientů s malabsorbci a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

Systémová expozice vorikonazolu u většiny dospívajících pacientů byly srovnatelné s expozicemi u dospělých se stejným dávkovacím režimem. 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 dospívajících/dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy by 12- až 14letým dospívajícím s tělesnou hmotností méně než 50 kg měly být podávány dětské dávky (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, který je složkou intravenózního vorikonazolu, má u pacientů s normální funkcí ledvin krátký poločas 1 až 2 hodiny a po podání po sobě jdoucích denních dávek nedochází k žádné kumulaci. U zdravých subjektů i u pacientů s lehkou až těžkou renální insuficiencí se většina (> 85 %) 8 g dávky hydroxypropylbetadexu vylučuje v moči. U subjektů s lehkou, středně těžkou 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 s clearance  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Porucha funkce jater*

Po jednorázové perorální dávce (200 mg), byla hodnota AUC u jedinců s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Childovy-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<sub>τ</sub> u jedinců se středně těžkou cirhózou jater (stupeň B podle Childovy-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 Childovy-Pughovy klasifikace) nejsou k dispozici (viz body 4.2 a 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podávání vorikonazolu prokázaly, že cílovým orgánem jsou játra. K hepatotoxicitě docházelo při plazmatických expozicích podobných jako při terapeutických dávkách u člověka, podobně jako je tomu u jiných antimykotik. U potkanů, myši a psů vorikonazol také indukoval minimální změny v nadledvinách. Konvenční farmakologické studie bezpečnosti, genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu neodhalily žádné 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 člověka při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatalního a postnatalního rozvoje u potkanů při expozicích nižších, než jsou hodnoty dosahované u člověka 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 koncentrací estradiolu, a jsou ve shodě s účinky pozorovanými u jiných azolových antimykotik.

Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádné zhoršení fertility samic nebo samců potkanů při expozicích rovnajících se hodnotám dosaženým u člověka při podávání terapeutických dávek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

hydroxypropylbetadex  
chlorid sodný  
koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Voriconazole hameln se nesmí podávat stejnou infuzní linkou ani kanylou souběžně s jinými intravenózními přípravky. Po ukončení infuze přípravku Voriconazole hameln může být do stejné infuzní linky podán jiný intravenózní přípravek.

Krevní deriváty a krátkodobá infuze koncentrovaných roztoků elektrolytů: Elektrolytové poruchy jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie musí být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz body 4.2 a 4.4). Voriconazole hameln nesmí být podán současně s žádnými krevními deriváty nebo krátkodobými infuzemi koncentrovaných roztoků elektrolytů, ani když obě infuze probíhají oddělenými infuzními linkami.

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

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Po rekonstituci a naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě 25° C a 2°C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C (v chladničce), pokud rekonstituce / naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po rekonstituci je třeba Voriconazole hameln před podáním naředit kompatibilním infuzním roztokem.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Injekční lahvička s objemem 25 ml z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou zátkou typu I a hliníkovým uzávěrem s červenou plastovou odtrhovací pečeti.

## 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.

Prášek se rekonstituuje buď v 19 ml vody pro injekci nebo v 19 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za vzniku extrahovatelného objemu 20 ml čirého koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Vyřadte injekční lahvičku přípravku Voriconazole hameln, 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 pro injekci nebo 19 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání a veškerý nespotřebovaný roztok je nutno znehodnotit. Lze použít pouze čiré roztoky bez částic.

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

Rekonstituovaný roztok lze naředit za použití:  
injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)  
Ringerova infuzního roztoku s natrium-laktátem  
intravenózní infuze 5% glukózy a Ringerova roztoku laktátu  
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% injekčního roztoku chloridu sodného

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

### Požadovaný objem 10 mg/ml Voriconazole hameln koncentrátu

Tělesná hmotnost (kg)	Množství Voriconazole hameln koncentrátu (10 mg/ml) vyžadované pro:				
	Dávka 3 mg/kg (počet injekčních lahviček)	Dávka 4 mg/kg (počet injekčních lahviček)	Dávka 6 mg/kg (počet injekčních lahviček)	Dávka 8 mg/kg (počet injekčních lahviček)	Dávka 9 mg/kg (počet injekčních lahviček)
10	-	4,0ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0ml (1)	12,0ml (1)	18,0ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5ml (1)	14,0ml (1)	21,0ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0ml (1)	16,0ml (1)	24,0ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5ml (1)	18,0ml (1)	27,0ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0ml (1)	20,0ml (1)	30,0ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5ml (1)	22,0ml (2)	33,0ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0ml (1)	24,0ml (2)	36,0ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5ml (1)	26,0ml (2)	39,0ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)

70	21,0ml (2)	28,0ml (2)	42,0ml (3)	-	-
75	22,5ml (2)	30,0ml (2)	45,0ml (3)	-	-
80	24,0ml (2)	32,0ml (2)	48,0ml (3)	-	-
85	25,5ml (2)	34,0ml (2)	51,0ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

26/014/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. 10. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 5. 2026