

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole SaneXcel 200 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu 10 mg vorikonazolu. Po rekonstituci je před podáním nutné další ředění.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 88,74 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,400 mg hydroxypropylbetadexu (hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD)).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

pH: 5,0- 7,0

Osmolalita: 530 mosmol/kg \pm 10 %

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Léčba invazivní aspergilózy.
- Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.
- Léčba závažných invazivních infekcí vyvolaných druhy rodu *Candida* (včetně *C. krusei*) rezistentními na flukonazol.
- Léčba závažných mykotických infekcí vyvolaných druhy rodů *Scedosporium* a *Fusarium*.

Voriconazole SaneXcel má být podáván primárně pacientům s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí u vysoce rizikových příjemců alogenního transplantátu hematopoetických kmenových buněk (*hematopoietic stem cell transplantation*, 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 SaneXcel se doporučuje aplikovat rychlostí maximálně 3 mg/kg za hodinu po dobu 1–3 hodin.

Během léčby vorikonazolem se doporučuje monitorovat hladiny léku.

Vorikonazol je k dostání od různých držitelů rozhodnutí o registraci také ve formě 50mg a 200mg

potahovaných tablet.

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 aplikovaného přípravku (96 %; viz bod 5.2) je vhodné přecházení mezi intravenózní a perorální aplikací, pokud je indikováno z klinického hlediska.

Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka:

| | Intravenózní | Perorální | |
|--|--------------------------|--|--|
| | | Pacienti s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší* | Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg* |
| Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin) | 6 mg/kg každých 12 hodin | 400 mg každých 12 hodin | 200 mg každých 12 hodin |
| Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách) | 4 mg/kg dvakrát denně | 200 mg dvakrát denně | 100 mg dvakrát denně |

* Toto platí i pro pacienty ve věku 15 let a starší.

Délka léčby

Délka léčby má být co možná nejkratší, v závislosti na klinické a mykologické odpovědi pacienta. Dlouhodobá expozice vorikonazolu přesahující 180 dní (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1). Klinická data o bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu při dlouhodobé léčbě jsou omezená (viz bod 5.2)

Úprava dávky (dospělí)

Pokud pacient netoleruje intravenózní léčbu s dávkováním 4 mg/kg 2× denně, snižte dávku na 3 mg/kg 2× 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 podávaných dvakrát denně.

Pokud pacient netoleruje léčbu vyššími 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 případech 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 jako u dospělých.

Doporučený dávkovací režim uvádí následující tabulka:

| | Intravenózní | Perorální |
|--|--------------------------|-----------------|
| Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin) | 9 mg/kg každých 12 hodin | Není doporučeno |

| | | |
|---|-----------------------|---|
| Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách) | 8 mg/kg dvakrát denně | 9 mg/kg 2× denně (maximální dávka je 350 mg 2× denně) |
|---|-----------------------|---|

Pozn.: Na základě populační farmakokinetické analýzy u 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let a u 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 poskytně systémovou expozici vorikonazolu přibližně 2násobně vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

Všichni ostatní dospívající (12 až 14 let a ≥ 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 dětských pacientů ve věku 2 až <12 let s jaterní nebo ledvinnou nedostatečností nebylo studováno (viz body 4.8 a 5.2).

Profylaxe u dospělých, dospívajících a dětí

Profylaxe se má zahájit v den transplantace a může být podávána až po dobu 100 dní. Profylaxe má být co možná nejkratší v závislosti na riziku rozvoje invazivní mykotické infekce (IMI) definované neutropenií nebo imunosupresí. V profylaxi je možné pokračovat až po dobu 180 dní 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 používání vorikonazolu po dobu delší než 180 dní nebyla v klinických studiích dostatečně studována.

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

Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi

Úprava dávkování

Při profylaktickém používání 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 použití jiných antimykotik (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 2× 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 1× denně. Po ukončení léčby vorikonazolem se má efavirenz podávat opět v původní dávce (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min), dochází k hromadění intravenózního vehikula hydroxypropylbetadexu. Těmto pacientům, pokud posouzení poměru rizika a terapeutického přínosu neospravedlní aplikaci intravenózního vorikonazolu, je třeba podávat vorikonazol perorálně. U těchto pacientů je nutno důsledně monitorovat koncentrace kreatininu v séru, a při jejich zvýšení je třeba zvážit přechod na perorální terapii vorikonazolem (viz bod 5.2). Použití u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, se nedoporučuje.

Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Při čtyřhodinové hemodialýze nedochází k odstranění vorikonazolu z organismu v takové míře, aby bylo nutno dávku upravit.

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

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle klasifikace dle Childa a Pugh), kterým se podává vorikonazol, se doporučuje používat standardní režimy nasyčovacích dávek, ale udržovací dávku snížit na polovinu (viz bod 5.2).

Vorikonazol nebyl zkoušen u pacientů s těžkou chronickou cirhózou jater (stupeň C podle klasifikace dle Childa a Pugh).

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

Vorikonazol je dáván do souvislosti se zvýšením hodnot jaterních testů a s klinickými známkami poškození jater jako je žloutenka, a lze jej používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případě, kdy přínos převáží nad možným rizikem. 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 nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení ohledně dávkování.

Klinická data o bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu u pediatrické populace jsou omezená.

Způsob podání

Voriconazole SaneXcel je nutno rekonstituovat a naředit před podáním ve formě intravenózní infuze (viz bod 6.6).

Není určen k podání jako bolusová injekce.

Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Podávání vorikonazolu pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly si 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 rizika

Vorikonazol bývá spojován s prodloužením intervalu QTc. Vzácné případy *torsades de pointes* byly zaznamenány u pacientů používajících 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 jsou 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 je hypokalemie, hypomagnezemie 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 čtyřnásobně vyšších, než je 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 aplikaci intravenózní formy vorikonazolu byly pozorovány reakce, zejména zrudnutí a nauzea, v souvislosti s podáním infuze. Podle závažnosti symptomů je nutno zvážit možnost ukončení léčby (viz bod 4.8).

Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly závažné jaterní reakce (včetně klinické hepatitidy, cholestázy a fulminantního selhání jater, včetně fatálních případů). Případy jaterních reakcí se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně s 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 používání přípravku zdůvodněno lékařským posouzením rizika a přínosu léčby.

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

Závažné dermatologické nežádoucí účinky

- *Fototoxicita*
Navíc byl vorikonazol uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo, 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 antimykotických přípravků a pacient má být odeslán k dermatologovi. Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání vorikonazolu pokračováno tak, aby bylo možné časně detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premalignních 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 příhody týkající se nadledvin

U pacientů používajících azoly, včetně vorikonazolu, byly hlášeny reverzibilní případy insuficience kůry nadledvin. U pacientů používajících azoly s nebo bez souběžně podávaných kortikosteroidů byla hlášena insuficience kůry nadledvin. U pacientů používajících azoly bez kortikosteroidů je insuficience kůry

nadledvin dávána do souvislosti s přímou inhibicí steroidogeneze azoly. U pacientů používajících 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 používajících 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 dní (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 papilloedému (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, která 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, srizikovými faktory akutní pankreatitidy (např. nedávno prodělaná chemoterapie, transplantace hematopoetických kmenových buněk HSCT). V těchto klinických případech je možné zvážit monitorování hladin amylázy nebo lipázy v séru.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětských pacientů mladších 2 let nebyly stanoveny (viz též 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, dospívajících i dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů ve věku 2–12 let s malabsorbci 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 pigmentových 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.

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 použití 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 nad rizikem, je třeba vyvarovat se souběžného používání vorikonazolu a fenytoinu (viz bod 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

Při souběžném podávání s vorikonazolem se očekává zvýšení plazmatických koncentrací glasdegibu a zvýšení rizika prodloužení 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).

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 nad rizikem, 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 2× denně), pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika pro pacienta (viz body 4.3 a 4.5).

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Methadon (substrát CYP3A4)

Při současném podání methadonu s vorikonazolem se zvyšují hladiny methadonu. Je-li vorikonazol podáván souběžně s methadonem, je doporučeno časté sledování, kvůli možným nežádoucím účinkům a toxicitě methadonu (zahrnujícím prodloužení intervalu QT). 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 polečas alfentanilu čtyřnásobně 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 oxykodonu 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_t 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).

Obsah sodíku

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

Maximální denní dávka tohoto přípravku pro dospělého odpovídá 18,64 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO.

Voriconazole SaneXcel má vysoký obsah sodíku. Toto je třeba vzít v úvahu zejména u osob na dietě s nízkým obsahem soli.

Hydroxypropylbetadex

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 inhibítozem CYP3A4, ačkoli zvýšení AUC závisí na substrátu (viz tabulka níže).

Pokud není uvedeno jinak, prováděly se studie lékových interakcí u zdravých dospělých mužů, kteří dostávali perorálně vorikonazol v dávce 200 mg 2× denně až do dosažení ustáleného stavu. Tyto výsledky jsou platné i pro jiné populace a cesty 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”). 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_t představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkového intervalu, AUC_t od času 0 až do poslední měřitelné koncentrace a $AUC_{0-\infty}$ od času 0 do nekonečna. Interakce v tabulce jsou uvedeny v následujícím pořadí: kontraindikace, interakce vyžadující úpravu dávkování a pečlivé klinické a/nebo biologické monitorování a konečně interakce bez významných farmakokinetických důsledků, které však mohou zajímat lékaře v daném oboru.

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|---|--|--|
| Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidin, terfenadin a ivabradin [substráty CYP3A4] | I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku <i>torsades de pointes</i> . | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |
| Karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty (včetně, ale nikoli pouze: fenobarbitalu, mefobarbitalu) [silné induktory CYP450] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu. | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |
| Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy [induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD podaný současně s vorikonazolem 400 mg BID | Efavirenz C _{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC _τ ↑ 44 % Vorikonazol C _{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 77 % V porovnání k efavirenu 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC _τ ↑ 17 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 7 % | Podání vorikonazolu v běžných dávkách a efavirenu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.3). Vorikonazol lze podávat současně s efaviremzem, pokud je udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg BID a dávka efavirenu je snížena na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem je možné pokračovat v původním dávkování efavirenu (viz body 4.2 a 4.4). |
| Námelové alkaloidy (včetně, ale nikoli pouze: ergotaminu a dihydroergotaminu) [substráty CYP3A4] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace námelových alkaloidů a vede k ergotismu.. | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|---|--|--|
| Lurasidon [substrát CYP3A4] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu. | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |
| Naloxegol [substrát CYP3A4] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace naloxegolu. . | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |
| Rifabutin [silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)* | Vorikonazol C _{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 78 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 32 % Rifabutin C _{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC _τ ↑ 331 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 87 % | Je nutné se vyvarovat současného podání vorikonazolu a rifabutinu, pokud přínos léčby nepřeváží nad jejími riziky. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 350 mg p.o. BID (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při současném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy). |
| Rifampicin (600 mg QD) [silný induktor CYP450] | Vorikonazol C _{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 96 % | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |
| Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízká dávka (100 mg BID)* | Ritonavir C _{max} and AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 82 % Ritonavir C _{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC _τ ↓ 13 % Vorikonazol C _{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 39 % | Současné podání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současného podání vorikonazolu a nízké dávky ritonaviru (100 mg BID) je nutné se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika. |

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|---|---|---|
| Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (současné podání s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce) | V nezávisle publikované studii, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 % | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |
| Tolvaptan [substrát CYP3A] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace tolvaptanu.. | Kontraindikováno (viz bod 4.3) |
| Venetoklax [substrát CYP3A] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu. | Na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu je souběžné podávání vorikonazolu kontraindikováno (viz bod 4.3). V období stabilního denního dávkování je nutné snížení dávky venetoklaxu dle pokynů v informacích pro předepisování venetoklaxu; doporučuje se pečlivé monitorování známek toxicity. |
| Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4] | Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND | Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem. |
| Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (podaných současně s vorikonazolem 400 mg BID)* | Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 % | Pokud přínos nepřeváží nad rizikem, je nutno se vyvarovat souběžného podání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu. Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, jestliže se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg per os BID, (ze 100 mg na 200 mg p.o. 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 současného podání |
|--|---|--|
| Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19] | Vorikonazol C _{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51 % | Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu a letermoviru, je třeba monitorovat pacienty kvůli možnosti ztráty účinnosti vorikonazolu. |
| Glasdegib [substrát CYP3A4] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace glasdegibu a zvyšuje riziko prodloužení intervalu QTc. | Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG (viz bod 4.4). |
| Inhibitory tyrosinkináz (včetně, ale nikoli pouze: axitinibu, bosutinibu, kabozantinibu, ceritinibu, kobimetinibu, dabrafenibu, dasatinibu, nilotinibu, sunitinibu, ibrutinibu, ribociklibu) [substráty CYP 3A4] | I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitorů tyrosinkináz metabolizovaných cestou CYP3A4. | Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz a pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4). |
| Antikoagulancia Warfarin (jednorázová dávka 30 mg podaná souběžně s 300 mg BID vorikonazolu) [substrát CYP2C9] Jiné perorálně podávané kumariny (včetně, ale nikoli pouze: fenpropakumonu, acenokumarolu) [substráty CYP2C9 a CYP3A4] | Maximální prodloužení protrombinového času přibližně o dvojnásobek. I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů a vést tak k prodloužení protrombinového času. | Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit. |
| Ivakaftor [substrát CYP3A4] | I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ivakaftoru s rizikem zvýšení výskytu nežádoucích účinků. | Doporučuje se snížení dávky ivakaftoru. |
| Benzodiazepiny [substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce) Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce) Ostatní benzodiazepiny (včetně, ale nikoli pouze: triazolamu, alprazolamu) | V nezávislé publikované studii, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7násobek V nezávislé publikované studii, Midazolam C _{max} ↑ 3,8násobek Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3násobek I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace | Doporučuje se zvážit snížení dávky benzodiazepinů. . |

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|--|---|--|
| | benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 a vede k prodloužení sedativního účinku. | |
| <p>Imunosupresiva [substráty CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)</p> <p>Everolimus [také substrát P-gp]</p> <p>Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)</p> | <p>V nezávisle publikované studii, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6násobek Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11násobek</p> <p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu..</p> <p>Cyklosporin C_{max} ↑ 13 % Cyklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221 %</p> | <p>Současné podání vorikonazolu a sirolimu je kontraindikováno (viz bod 4.3)</p> <p>Souběžné podávání vorikonazolu a everolimu se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4).</p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyklosporinem se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pozorně sledovat jeho koncentraci. Zvýšené koncentrace cyklosporinu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace cyklosporinu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit..</u></p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených takrolimem se doporučuje snížit dávku takrolimu na třetinu původní dávky a pozorně jeho koncentraci sledovat. Zvýšené koncentrace takrolimu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. <u>Při vysazení</u></p> |

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|---|---|---|
| | | <p><u>vorikonazolu je nutno koncentrace takrolimu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p> <p>±</p> |
| <p>Dlouhodobě účinkující opioidy [substráty CYP3A4]</p> <p>Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)</p> | <p>V nezávisle publikované studii,</p> <p>Oxykodon C_{max} ↑ 1,7násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6násobek</p> | <p>Má být zvaženo snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opioidů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Může být nutné časté monitorování nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů.</p> |
| <p>Methadon (32-100 mg QD) [substrát CYP3A4]</p> | <p>R-methadon (aktivní) C_{max} ↑ 31 % R- methadon (aktivní) AUC_{τ} ↑ 47 % S-methadon C_{max} ↑ 65 % S-methadon AUC_{τ} ↑ 103 %</p> | <p>Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení intervalu QTc. Může být nezbytné snížení dávky methadonu.</p> |
| <p>Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) [substráty CYP2C9] Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce) Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)</p> | <p>S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %</p> | <p>Doporučuje se časté sledování nežádoucích účinků a toxicity související s užíváním NSAID. Může být nutná úprava dávkování NSAID.</p> |
| <p>Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]</p> | <p>Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41 %</p> <p>Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19 mohou být také inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám těchto léčivých přípravků.</p> <p>.</p> | <p>Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje.</p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávce 40 mg nebo vyšší se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.</p> |

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|--|---|---|
| Perorální kontraceptiva* [substráty CYP3A4; inhibitory CYP2C19] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD) | Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Norethisteron C_{max} ↑ 15 % Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 % | Kromě sledování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáváním perorálních kontraceptiv. |
| Krátkodobě účinkující opioidy [substráty CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorázová dávka, současně podaná s naloxonem) Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka) | V nezávisle publikované studii, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6násobek V nezávisle publikované studii, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34násobek | Má být zváženo snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě účinkujících opioidů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil). Doporučuje se rozšířené a časté sledování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů. |
| Statiny (např. lovastatin) [substráty CYP3A4] | I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace statinů biotransformovaných CYP3A4, což může vést k rhabdomyolýze. | Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu se statiny metabolizovanými CYP3A4, má být zváženo snížení dávky statinů. |
| Deriváty sulfonylurey (včetně, ale nikoli pouze: tolbutamidu, glipizidu, glyburidu) [substráty CYP2C9] | I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a vyvolává hypoglykemii. | Doporučuje se pečlivé sledování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey. |
| Vinka alkaloidy (včetně, ale nikoli pouze: vinkristinu a vinblastinu) [substráty CYP3A4] | I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vyvolat neurotoxicitu. | Má být zváženo snížení dávky vinka alkaloidů. |
| Další inhibitory HIV proteázy (včetně, ale nikoli pouze: sachinaviru, amprenaviru a nelfinaviru)* [substráty a inhibitory CYP3A4] | Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a naopak, že metabolismus vorikonazolu může být inhibován inhibitory HIV proteázy. | Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky. |

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|--|--|--|
| Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (včetně, ale nikoli pouze: delavirdinu, nevirapinu)* [substráty a inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450] | Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že metabolismus vorikonazolu a metabolismus NNRTI se mohou vzájemně inhibovat. Nálezy účinků efavirenzu na vorikonazol naznačují, že metabolismus vorikonazolu může být indukován NNRTI. | Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky. |
| Tretinoin [substrát CYP3A4] | I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit koncentrace tretinoinu a zvýšit riziko nežádoucích účinků (pseudotumor cerebri, hyperkalcemie). | Během léčby vorikonazolem a po jejím ukončení se doporučuje upravit dávku tretinoinu. |
| Cimetidin (400 mg BID) [nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH žaludku] | Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 % | Žádná úprava dávky |
| Digoxin (0,25 mg QD) [substrát P-gp] | Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔ | Žádná úprava dávky |
| Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4] | Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔ | Žádná úprava dávky |
| Makrolidová antibiotika Erythromycin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azithromycin (500 mg QD) | Vorikonazol C_{max} and AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} and AUC_{τ} ↔ Účinek vorikonazolu na erythromycin nebo azithromycin není znám. | Žádná úprava dávky |

| Léčivý přípravek [Mechanismus interakce] | Interakce Změny geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se současného podání |
|--|--|--|
| Kyselina mykofenolová (1 g jednorázová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy] | Kyselina mykofenolová $C_{max} \leftrightarrow$ Kyselina mykofenolová $AUC_t \leftrightarrow$ | Žádná úprava dávky |
| Kortikosteroidy Prednisolon (60 mg jednorázová dávka) [substrát CYP3A4] | Prednisolon $C_{max} \uparrow 11 \%$ Prednisolon $AUC_{0-\infty} \uparrow 34 \%$ | Žádná úprava dávky Pacienti podstupující dlouhodobou léčbu vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě sledováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4). |
| Ranitidin (150 mg BID) [zvyšuje hodnotu pH v žaludku] | Vorikonazol C_{max} and AUC_{τ} \leftrightarrow | Žádná úprava dávky |
| Flukloxacilin [induktor CYP450] | Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě. | Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu s flukloxacilinem nelze vyhnout, je třeba sledovat potenciální ztrátu účinnosti vorikonazolu (např. terapeutickým monitorováním hladin léčiva), přičemž může být nutné dávku vorikonazolu zvýšit. |

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání vorikonazolu těhotným ženám nejsou k dispozici.

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

Jestliže přínos pro matku jednoznačně nepřeváží nad možným rizikem pro plod, nesmí se vorikonazol během těhotenství používat.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Vylučování vorikonazolu do lidského 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 a 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 virem HIV s kandidózou jícnu a s refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropenie s kandidemií nebo s aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

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

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Protože většina studií byla otevřených, jsou v následující tabulce uvedeny všechny nežádoucí účinky, které mohly kauzálně souviset s léčbou vorikonazolem, včetně jejich kategorií četnosti. Jednalo se o nežádoucí účinky pozorované u 1 873 dospělých osob v terapeutických (1 603) a profylaktických (270) studiích dohromady, a to podle jednotlivých tříd orgánových systémů v organismu.

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

V rámci každé kategorie četnosti jsou nežádoucí účinky uváděny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol:

| Třída orgánových systémů dle MedDRA | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|--------------------|--------------|----------------------------|---------------|-------------------|
| Infekce a infestace | | Sinusitida | Pseudomembranózní kolitida | | |

| | | | | | |
|---|----------------|---|---|--|--|
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | | Spinocelulární karcinom (včetně kožního SCC <i>in situ</i> nebo Bowenovy choroby) *,** | | | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | Agranulocytóza ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anémie | Selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eozinofilie | Diseminovaná intravaskulární koagulace | |
| Poruchy imunitního systému | | | Hypersenzitivita | Anafylaktoidní reakce | |
| Endokrinní poruchy | | | Adrenální insuficience, 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 ³ , parestezie, somnolence, závrať | Otok mozku, encefalopatie ⁴ , extrapyramidová porucha ⁵ , periferní neuropatie, ataxie, hypestezie, dysgeuzie | Jaterní encefalopatie, Guillainův-Barrého syndrom, nystagmus | |

| | | | | | |
|-------------|------------------------------|--------------------|--|--|--|
| | | | | | |
| Poruchy oka | Zhoršené vidění ⁶ | Retinální krvácení | Porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida | Atrofie zrakového nervu, zákal rohovky | |

| Třída orgánových systémů dle MedDA | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
|--|-------------------------------|--|---|---|-------------------|
| Poruchy ucha a labyrintu | | | Hypakuze, vertigo, tinitus | | |
| Srdeční poruchy | | Supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie | Komorová fibrilace, komorové extrasystoly, komorová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie | Torsades de pointes, kompletní atrioventrikulární blokáda, blokáda raménka Tawarova, nodální rytmus | |
| Cévní poruchy | | Hypotenze, flebitida | Tromboflebitida, lymfangitida | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Respirační tíseň ⁹ | Syndrom akutní respirační tísně, otok plic | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|--|--|--|
| Gastrointestinální 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 ¹⁰ | Selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Vyrážka | Exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita** | Stevensův-Johnsonův syndrom ⁸ , purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém | Toxická epidermální nekrolýza ⁸ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev, | Kožní lupus erythematosus*, ephelides*, lentigo* |
| Třída orgánových systémů dle MedDA | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Není známo |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | | 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 ¹¹ , astenie, třesavka | Reakce v místě infuze, onemocnění podobající se chřipce | | |

| | | | | | |
|-----------|--|---------------------------|--|--|--|
| Vyšetření | | Zvýšení kreatininu v krvi | Zvýšení močoviny v krvi, zvýšení cholesterolu v krvi | | |
|-----------|--|---------------------------|--|--|--|

* Nežádoucí reakce zjištěna po uvedení přípravku na trh.

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

¹ Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.

² Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.

³ Zahrnuje rigiditu šíje a tetanii.

⁴ Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.

⁵ Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.

⁶ Viz odstavec „poruchy zraku“ v bodě 4.8.

⁷ Po uvedení přípravku na trh byl hlášen prodloužený zánět zrakového nervu. Viz bod 4.4.

⁸ Viz bod 4.4.

⁹ Zahrnuje dyspnoi a námahovou dyspnoi.

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

¹¹ Zahrnuje periorbitální edém, otok rtů a otok úst.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy 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 používání 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 následky. 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 elektoretinogramu (ERG). ERG měří elektrické proudy v retině. Během 29 dní léčby změny ERG nepostupovaly a při vysazení vorikonazolu byly plně reverzibilní.

Během sledování po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno prodloužené 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. U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k závažným kožním nežádoucím účinkům (SCAR), zahrnujícím Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)(méně často), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN)(vzácně), lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)(vzácně) a erythema multiforme (vzácně)(viz bod 4.4).

Jestliže dojde u pacienta k rozvoji vyrážky, je třeba jej 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 horní hranice normálních hodnot (ULN)(jež nebylo nutně spojeno s nežádoucím účinkem) dosáhla v klinickém programu hodnocení vorikonazolu 18,0 % (319/1768) 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, pocitu závratě, nauzey, pruritu a vyrážek. Symptomy se objevily okamžitě po zahájení infuze (viz též bod 4.4).

Profylaxe

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

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 dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let sledovaných v rámci programů užití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u 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). Data po uvedení přípravku na trh naznačují, že u pediatrických pacientů by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a papilodém (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

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: 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 rychlostí 121 ml/min. Intravenózní vehikulum hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje rychlostí $37,5 \pm 24$ 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 α -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 α -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek vorikonazolu. Vorikonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P450 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 1 193–4 380 ng/ml) resp. 3 742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2 027–6 302 ng/ml). Pozitivní souvislost mezi průměrnými, maximálními nebo minimálními plazmatickými koncentracemi vorikonazolu a účinností v terapeutických studiích nebyla zjištěna a ve studiích profylaxe nebyl tento vztah zkoumán.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Klinická účinnost definovaná jako částečná nebo úplná odpověď byla prokázána pro druhy rodu *Aspergillus* včetně *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, druhy rodu *Candida*, včetně *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* a omezené počty *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, druhy rodu *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 rodu *Penicillium*, včetně *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis*, a druhy rodu *Trichosporon*, včetně *T. beigelii*.

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 rodů *Curvularia* a *Sporothrix*.

Hraniční hodnoty

Vzoroky 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 předtím, 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 má být vždy kladen důraz na druhové určení kandid. Jestliže je testování citlivosti k antimykotikům dostupné, mohou být výsledky MIC interpretovány podle hraničních hodnot stanovených Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) vorikonazolu:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Klinické zkušenosti

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

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

Vorikonazol má *in vitro* fungicidní účinnost vůči druhům rodu *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 imunokompromitovaných pacientů 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 dní. Poté mohla být léčba převedena na perorální formu v dávce 200 mg každých 12 hodin. Střední doba léčby vorikonazolem i.v. byla 10 dní (rozmezí 2–85 dní). Střední doba léčby perorální formou vorikonazolu následující po léčbě i.v. formou vorikonazolu byla 76 dní (rozmezí 2–232 dní).

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 spojené 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.

Kandidové sepse u pacientů bez neutropenie

Účinnost vorikonazolu ve srovnání s režimem amfotericinu B a následně flukonazolu v primární léčbě kandidémie 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. Devět pacientů ze skupiny léčené vorikonazolem a 5 pacientů ze skupiny léčené amfotericinem B a následně flukonazolem mělo také mykologicky prokázanou infekci hlubokých tkání. Pacienti se selháním ledvin byli z této studie vyloučeni. Medián trvání léčby byl 15 dní v obou skupinách. V primární analýze byla úspěšná odezva, jak ji zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijní medikaci hodnotil Výbor pro vyhodnocení údajů (*Data Review Committee*, DRC), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací kandid z krve a infikovaných hlubokých tkání za 12 týdnů po ukončení léčby (*End of Treatment*, EOT). 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.

| Časový okamžik | <i>Vorikonazol</i> (n=248) | <i>Amphotericin B</i> → <i>flukonazol</i> (n=122) |
|-----------------------|---------------------------------------|--|
| 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 druhy rodu *Candida*

Studie zahrnovala 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem rodu *Candida* (včetně kandidémie, 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 rezistentních 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 dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

Infekce způsobené druhy rodu *Scedosporium* a *Fusarium*

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

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

Druhy rodu *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.

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

Vorikonazol byl porovnáván s itrakonazolem 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 používalo vorikonazol a 241 používalo itrakonazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem u skupiny MITT činil u vorikonazolu 96 dní a u itrakonazolu 68 dní.

V tabulce níže jsou uvedeny míry úspěšnosti a další sekundární cílové parametry studie.

| Cílové parametry studie | Vorikonazol n=224 | Itrakonazol n=241 | Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI) | P-hodnota |
|--|----------------------|----------------------|--|-----------|
| Úspěch ke dni 180* | 109 (48,7 %) | 80 (33,2 %) | 16,4 % (7,7 %; 25,1 %)** | 0,0002** |
| Úspěch ke dni 100 | 121 (54,0 %) | 96 (39,8 %) | 15,4 % (6,6 %; 24,2 %)** | 0,0006** |
| Dokončilo alespoň 100 dní 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 používání hodnoceného léku | 0 | 3 (1,2 %) | -1,2 % (-2,6 %; 0,2 %) | 0,0813 |

* Primární cílový parametr 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 cílový parametr studie, což je úspěch ke dni 180, u pacientů s AML a s myeloablativními přípravnými režimy:

AML

| Cílové parametry 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 cílový parametr studie

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

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

Myeloablativní přípravné režimy

| Cílové parametry 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 cílový parametr 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 kandidémie, 1 případ scedosporiózy (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 jednom 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.

Pediatriká 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 kandidémie (ICC) a s ezofageální kandidózou (EC) vyžadující buď primární, nebo záchrannou léčbu, z nichž 17 bylo zahrnuto do MITT analýz účinnosti. U pacientů s IA činila celková míra globální odpovědi v 6 týdnech 64,3 % (9/14), míra globální odpovědi u dětí ve věku od 2 do < 12 let činila 40 % (2/5) a u dospívajících ve věku od 12 do < 18 let 77,8 % (7/9). U pacientů s ICC

činila míra globální odpovědi při EOT 85,7 % (6/7) a u pacientů s EC činila míra globální odpovědi při EOT 70 % (7/10). Celková míra odpovědi (ICC a EC dohromady) činila 88,9 % (8/9) u dětí ve věku od 2 do < 12 let a 62,5 % (5/8) u dospívajících ve věku od 12 do < 18 let.

Klinické studie zkoumající interval QTc

Ke zhodnocení efektu na interval QTc zdravých dobrovolníků byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie jednorázového podání třech perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přizpůsobené průměrné maximální nárůsty v intervalu QTc po 800, 1 200 a 1 600 mg dávce vorikonazolu byly 5,1; 4,8 resp. 8,2 ms, po 800 mg dávce ketokonazolu 7 ms. Nikdo z účastníků studie v žádné skupině neměl nárůst v intervalu QTc větší než 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 2× denně po dobu 14 dní pacientům s rizikem aspergilózy (hlavně pacientům s maligními novotvary lymfatické nebo hematopoetické tkáně), byly pozorovány 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 2× denně na 300 mg 2× denně vede k 2,5násobnému zvýšení expozice (AUC_T). Perorální udržovací dávkou 200 mg (nebo 100 mg u pacientů s tělesnou hmotností 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 s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako při dávce 4 mg/kg. Při použití doporučených režimů nasycovacích intravenózních nebo perorálních dávek se plazmatických koncentrací blízkých ustálenému stavu dosáhne během prvních 24 hodin od podání dávky. Bez nasycovací dávky dochází k hromadění při podávání dávky 2× denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne 6. dne.

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

Dlouhodobé používání intravenózní terapie má v současné době neznámé bezpečnostní riziko kvůli zahrnutí jiného solubilizačního činidla než referenčního přípravku.

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 %.

Vzorčky mozkomíšního moku osmi pacientů v programu užití ze soucitu prokázaly zjizitelné koncentrace vorikonazolu u všech těchto pacientů.

Biotransformace

Studie *in vitro* ukázaly, že vorikonazol se metabolizuje izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 jaterního cytochromu P450.

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

Studie *in vivo* 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_{τ}) je u jedinců s jeho slabým metabolismem průměrně 4násobně vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolismem. Jedinci, kteří jsou heterozygotní extenzivní metabolizátoři, vykazují v průměru dvojnásobně 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 antimykotickou aktivitu a k celkové účinnosti vorikonazolu nepřispívá.

Eliminace z organismu

Vorikonazol se metabolizuje 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 po podání 200 mg perorálně. Vzhledem k nelineární farmakokinetice není terminální poločas užitečným prediktorem hromadění ani vylučování vorikonazolu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

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

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

Starší pacienti

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u zdravých starších mužů (≥ 65 let) hodnota C_{\max} o 61 % a hodnota AUC_{τ} o 81 % vyšší než u zdravých mladých mužů (18–45 let). Mezi zdravými staršími ženami (≥ 65 let) a zdravými mladými ženami (18–45 let) nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v hodnotách C_{\max} a AUC_{τ} . V terapeutických studiích se neprováděly žádné úpravy dávek na základě věku.

Byl pozorován vztah mezi plazmatickými koncentracemi a věkem. Profil bezpečnosti vorikonazolu u mladých a starších pacientů byl podobný, a proto nejsou u starších jedinců nutné žádné úpravy dávek (viz bod 4.2.).

Pediatrická populace

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

Ze srovnání farmakokinetických dat pediatrické a dospělé populace vyplývá, že předpokládaná celková expozice (AUC_{τ}) u dětí byla po podání nasycovací dávky 9 mg/kg intravenózně srovnatelná s expozicí u dospělých po podání nasycovací dávky 6 mg/kg intravenózně. Předpokládané celkové expozice u dětí po

intravenózní udržovací dávce 4 respektive 8 mg/kg 2× denně byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po intravenózní dávce 3 respektive 4 mg/kg 2× denně. Předpokládaná celková expozice u dětí po perorální udržovací dávce 9 mg/kg (maximálně 350 mg) 2× denně byla srovnatelná s expozicí u dospělých po dávce 200 mg perorálně 2× 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 dětských pacientů díky většímu poměru velikosti jater k velikosti celého těla. Perorální biologická dostupnost může být omezená u pediatrických pacientů s malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

Systémové 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 12–14letí dospívající s tělesnou hmotností méně než 50 kg měli dostávat dětské dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, složky přípravku Voriconazole SaneXcel 200 mg prášek pro infuzní roztok, u pacientů s normální funkcí ledvin vykazuje poločas 1 až 2 hodiny, a je tak dokázáno, že nedochází ke kumulaci po sobě jdoucích denních dávkách. U zdravých dobrovolníků a pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin byla většina (> 85 %) z 8 g dávky hydroxypropylbetadexu vyloučena močí. U pacientů s lehkou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin došlo ke zvýšení hodnot poločasů přibližně dvojnásobně resp. čtyřnásobně až šestinásobně. U těchto pacientů může dojít při po sobě jdoucím podání infuzí ke kumulaci hydroxypropylbetadexu do doby, než je dosaženo ustáleného stavu. Hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje rychlostí $37,5 \pm 24$ 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 klasifikace dle Childa a Pugh) o 233 % vyšší než u jedinců s normální funkcí jater. Vazba vorikonazolu na proteiny nebyla poruchou funkce jater ovlivněna.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity s podáním opakovaných dávek vorikonazolu prokázaly, že cílovým orgánem jsou játra. K hepatotoxicitě docházelo při plazmatických expozicích podobných jako při terapeutických dávkách u člověka, podobně jako je tomu u jiných antimykotik. U potkanů, myší 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 dosaženým u člověka při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů při expozicích nižších, než jsou hodnoty dosahované u člověka při terapeutických dávkách, prodlužoval vorikonazol délku gestace a porodu a vyvolával poruchu dystokii s následnou mortalitou u matek a zkracoval 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.

Před klinické údaje o intravenózním vehikulu SBECD ukázaly, že hlavními účinky byly vakuolizace epitelu močových cest a aktivace makrofágů v játrech a plicích ve studiích toxicity po opakovaném podávání. Vzhledem k pozitivnímu výsledku GPMT (maximalizačního testu na morčatech) si mají být předepisující lékaři vědomi potenciálu přecitlivělosti intravenózní lékové formy. Standardní studie genotoxicity a reprodukce s pomocnou látkou SBECD neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity s SBECD nebyly provedeny. Nečistota přítomná v SBECD byla prokázána jako alkylační mutagenní látka s důkazy o karcinogenitě u hlodavců. Tato nečistota má být považována za látku s karcinogenním potenciálem u lidí. Vzhledem k těmto údajům délka léčby intravenózní lékovou formou nemá být delší než 6 měsíců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Vak je třeba zkontrolovat a ujistit se, že infuze je dokončená.

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

Krevní deriváty a krátkodobé infuze koncentrovaných elektrolytových roztoků

Elektrolytové poruchy jako je hypokalemie, hypomagnezemie a hypokalcemie mají být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz body 4.2 a 4.4). Voriconazole SaneXcel nesmí být podán současně s jakýmkoli krevními deriváty nebo krátkodobými infuzemi koncentrovaných elektrolytových roztoků, ani když obě infuze probíhají oddělenými infuzními linkami.

Celková parenterální výživa

Celková parenterální výživa nemusí být přerušena, je-li předepsána spolu s přípravkem Voriconazole SaneXcel, ale musí být aplikována zvláštní infuzní linkou. Je-li aplikována vícecestným katetrem, musí být podána za použití jiného portu, než je použit pro infuzi přípravku Voriconazole SaneXcel. Přípravek Voriconazole SaneXcel nesmí být naředěn 4,2% roztokem hydrogenuhličitanu sodného pro infuzi. 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

3 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahuje 1 nebo 10 injekčních lahviček.

25ml injekční lahvička ze skla třídy I s šedou chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s červeným plastovým odtrhovacím uzávěrem.

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 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) za vzniku extrahovatelného objemu 20 ml průzračného koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Vyřadte injekční lahvičku přípravku Voriconazole SaneXcel, pokud vakuum nenatahuje rozpouštědlo do injekční lahvičky. Doporučuje se používat standardní 20ml (neautomatické) stříkačky, aby se zajistil výdej přesného množství 19,0 ml vody pro injekci nebo 19 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nespotřebovaný roztok je nutno znehodnotit. Lze použít pouze čiré roztoky bez částic.

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

Požadované objemy koncentrátu Voriconazole SaneXcel 10 mg/ml

| Tělesná hmotnost (kg) | Množství Voriconazole SaneXcel 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 | - | 4,0 ml (1) | - | 8,0 ml (1) | 9,0 ml (1) |
| 15 | - | 6,0 ml (1) | - | 12,0 ml (1) | 13,5 ml (1) |
| 20 | - | 8,0 ml (1) | - | 16,0 ml (1) | 18,0 ml (1) |
| 25 | - | 10,0 ml (1) | - | 20,0 ml (1) | 22,5 ml (2) |
| 30 | 9,0 ml (1) | 12,0 ml (1) | 18,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 27,0 ml (2) |
| 35 | 10,5 ml (1) | 14,0 ml (1) | 21,0 ml (2) | 28,0 ml (2) | 31,5 ml (2) |
| 40 | 12,0 ml (1) | 16,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 32,0 ml (2) | 36,0 ml (2) |
| 45 | 13,5 ml (1) | 18,0 ml (1) | 27,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | 40,5 ml (3) |
| 50 | 15,0 ml (1) | 20,0 ml (1) | 30,0 ml (2) | 40,0 ml (2) | 45,0 ml (3) |
| 55 | 16,5 ml (1) | 22,0 ml (2) | 33,0 ml (2) | 44,0 ml (3) | 49,5 ml (3) |
| 60 | 18,0 ml (1) | 24,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | 48,0 ml (3) | 54,0 ml (3) |
| 65 | 19,5 ml (1) | 26,0 ml (2) | 39,0 ml (2) | 52,0 ml (3) | 58,5 ml (3) |
| 70 | 21,0 ml (2) | 28,0 ml (2) | 42,0 ml (3) | - | - |
| 75 | 22,5 ml (2) | 30,0 ml (2) | 45,0 ml (3) | - | - |
| 80 | 24,0 ml (2) | 32,0 ml (2) | 48,0 ml (3) | - | - |
| 85 | 25,5 ml (2) | 34,0 ml (2) | 51,0 ml (3) | - | - |
| 90 | 27,0 ml (2) | 36,0 ml (2) | 54,0 ml (3) | - | - |
| 95 | 28,5 ml (2) | 38,0 ml (2) | 57,0 ml (3) | - | - |
| 100 | 30,0 ml (2) | 40,0 ml (2) | 60,0 ml (3) | - | - |

Rekonstituovaný roztok lze naředit pomocí:

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

Složeného roztoku natrium-laktátu pro intravenózní infuzi

Roztoku 5% glukózy a Ringerova roztoku s laktátem pro intravenózní infuzi
Roztoku 5% glukózy a 0,45% chloridu sodného pro intravenózní infuzi
Roztoku 5% glukózy
Roztoku 5% glukózy v 20 mekv chloridu draselného pro intravenózní infuzi
Roztoku 0,45% chloridu sodného pro intravenózní infuzi
Roztoku 5% glukózy a 0,9% chloridu sodného pro injekci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

26/211/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 8. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 8. 2025