

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKUNÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole Noridem 200 mg prášek pro infuzní roztok

1. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 217,6 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 3200 mg cyklodextrinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

2. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý lyofilizovaný prášek.

3. KLINICKÉ ÚDAJE

3.1 Terapeutické indikace

Přípravek Voriconazole Noridem je širokospektré triazolové antimykotikum a je indikován u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let při:

léčbě invazivní aspergilózy;

léčbě kandidemie u pacientů bez neutropenie;

léčbě závažných invazivních infekcí vyvolaných kandidami rezistentními na flukonazol (včetně *C. krusei*);

léčbě závažných mykotických infekcí způsobených *Scedosporium* spp. a *Fusarium* spp.;

Přípravek Voriconazole Noridem má být podáván především pacientům s progredujícími, případně život ohrožujícími infekcemi.

Profylaxe invazivních mykotických infekcí u vysoce rizikových příjemců alogenních transplantátů hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

3.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před zahájením léčby vorikonazolem a v jejím průběhu je třeba monitorovat a v případě potřeby korigovat elektrolytové poruchy, jako jsou hypokalemie, hypomagnezemie a hypokalcemie (viz bod 4.4).

Doporučuje se přípravek Voriconazole Noridem podávat maximální rychlostí 3 mg/kg za hodinu po dobu 1 až 3 hodin.

Léčba

Dospělí

Léčba musí být zahájena předepsaným režimem nasycovací dávky buď intravenózním nebo perorálním podáním vorikonazolu, aby se 1. den dosáhlo plazmatických koncentrací blížících se ustálenému stavu. Na základě vysoké biologické dostupnosti po perorálním podání (96 %; viz bod 5.2) je přechod mezi intravenózním a perorálním podáním vhodný, pokud je indikován z klinického hlediska.

Podrobné informace o doporučeném dávkování jsou uvedeny v následující tabulce:

	Intravenózní podání	Perorální podání	
		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

* To se rovněž týká pacientů ve věku 15 let a starších.

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 přínosu a rizika (viz body 4.4 a 5.1).

Úprava dávky (dospělí)

Pokud pacient netoleruje intravenózní léčbu v dávce 4 mg/kg dvakrát denně, snižte dávku na 3 mg/kg dvakrát denně.

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

Pokud pacient netoleruje léčbu vyšší dávkou, snižte perorální dávku postupně po 50 mg na udržovací dávku 200 mg dvakrát denně (nebo 100 mg dvakrát denně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg).

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny níže.

Použití u dětí (2 až <12 let) a mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností (12 až 14 let a <50 kg)

Vorikonazol má být dávkován jako u dětí, protože u těchto mladších dospívajících se vorikonazol metabolizuje spíše jako u dětí než jako u dospělých.

Doporučené dávkovací schéma je následující:

	Intravenózní podání	Perorální podání
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 dvakrát denně (maximální dávka 350 mg dvakrát denně)

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

Doporučuje se zahájit léčbu v intravenózním režimu a perorální režim má být zvažován až po výrazném klinickém zlepšení. Je třeba poznamenat, že intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne přibližně 2násobnou expozici vorikonazolu ve srovnání s perorální dávkou 9 mg/kg.

Všichni ostatní dospívající (12 až 14 let a \geq 50 kg; 15 až 17 let bez ohledu na tělesnou hmotnost).

Vorikonazol se má dávkovat jako u dospělých.

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

Je-li odpověď pacienta na léčbu nedostatečná, může být intravenózní dávka zvýšena postupně po 1 mg/kg. Pokud pacient není schopen léčbu tolerovat, má být snížena intravenózní dávka postupně po 1 mg/kg.

Použití u pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let s jaterní nebo ledvinnovou 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) definovaném 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 (GvHD) (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučený dávkovací režim při profylaxi je stejný jako při léčbě v příslušných věkových skupinách. Viz výše uvedené tabulky 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).

Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi

Úprava dávkování

Při profylaktickém používání se úprava dávky nedoporučuje v případě nedostatečné účinnosti nebo nežádoucích účinků souvisejících s léčbou. V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou je třeba zvážit přerušování podávání vorikonazolu a použití alternativních antimykotik (viz body 4.4 a 4.8).

Úpravy dávkování v případě souběžného podávání

Rifabutin nebo fenytoin lze podávat současně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg intravenózně dvakrát 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 %, tj. na 300 mg jedenkrát 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 nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

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

Intravenózní vehikulum, SBECD, se hemodialyzuje s clearance 55 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 nasycovacích dávek, ale udržovací dávku snížit na polovinu (viz bod 5.2).

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

Údaje o bezpečnosti používání vorikonazolu u pacientů s abnormálními hodnotami funkčních jaterních testů (aspartátaminotransferáza [AST], alaninaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] nebo celkový bilirubin >5násobek horní hranice normálních hodnot) jsou omezené.

Vorikonazol je dáván do souvislosti se zvýšením hodnot jaterních testů 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 možné riziko. Pacienty s těžkou poruchou funkce jater je nutno pečlivě monitorovat z hlediska lékové toxicity (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Voriconazole Noridem u dětí mladších 2 let nebyly stanoveny. V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

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

3.3 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 výrazně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu (viz bod 4.5).

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

Souběžné podávání ritonavirem ve vysokých dávkách (400 mg dvakrát denně a více), protože ritonavir významně snižuje plazmatické koncentrace vorikonazolu u zdravých jedinců při těchto dávkách (viz bod 4.5, pro 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 s venetoklaxem na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu, protože je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu a zvýší riziko syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.5).

3.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Podávání přípravku Voriconazole Noridem pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly vyžaduje opatrnost

(viz také bod 4.8).

Délka léčby

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

Kardiovaskulární

Vorikonazol bývá spojován s prodloužením intervalu QTc. Byly zaznamenány vzácné případy *torsades de pointes* u pacientů užívajících vorikonazol, kteří měli rizikové faktory, jako je anamnéza kardiotoxické chemoterapie, kardiomyopatie, hypokalemie a souběžné užívání léčivých přípravků, které k tomu mohly přispívat. Vorikonazol má být podáván s opatrností pacientům s potenciálními proarytmickými stavy, jako jsou např.:

- vrozené nebo získané prodloužení intervalu QTc;
- kardiomyopatie, zvláště se srdečním selháním;
- sinusová bradykardie;
- existující symptomatické arytmie;
- souběžně podávané 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

Během podávání intravenózního vorikonazolu byly pozorovány reakce související s podáním infuze, převážně zrudnutí a nauzea. V závislosti na závažnosti příznaků je nutno zvážit přerušování léčby (viz bod 4.8).

Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly případy 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 přípravkem Voriconazole Noridem musí být pečlivě monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče musí zahrnovat laboratorní vyšetření jaterních funkcí (konkrétně hodnoty AST a ALT) na začátku léčby přípravkem Voriconazole Noridem a alespoň jednou týdně během prvního měsíce léčby. Délka léčby má být co možná nejkratší; pokud se však na základě posouzení poměru přínosu a rizik pokračuje (viz bod 4.2), lze frekvenci monitorování snížit na jednou měsíčně, jsou-li hodnoty funkčních jaterních testů beze změn.

Dojde-li k výraznému zvýšení hodnot funkčních jaterních testů, musí se podávání přípravku Voriconazole Noridem 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
Kromě toho byl přípravek Voriconazole Noridem spojován s fototoxicitou zahrnující reakce jako ephelides, lentigo, aktinická keratóza a pseudoporfyrie. Existuje potenciální zvýšené riziko kožních reakcí/toxicity při současném užívání fotosenzibilizujících léků (např. methotrexátu atd.). Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby přípravkem Voriconazole Noridem vyhýbali expozici přímému slunečnímu záření a používali ochranné oblečení a opalovací krémy s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).

- Spinoceulární karcinom kůže (SCC)

Spinoceulární karcinom kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby přípravkem Voriconazole Noridem a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi.

Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání přípravku Voriconazole Noridem pokračováno tak, aby bylo možné časně detekovat a léčit premalignní léze. Při nálezu premalignních kožních lézí nebo spinoceulárního karcinomu kůže je nutné podávání přípravku Voriconazole Noridem 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 eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Jestliže se u pacienta objeví vyrážka, je nutno ho důkladně sledovat a v případě progresu léze přípravek Voriconazole Noridem vysadit.

Nežádoucí příhody týkající se nadledvin

U pacientů užívajících azoly, včetně vorikonazolu, byly hlášeny případy reverzibilní 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 dávana 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 přípravku Voriconazole Noridem (viz body 4.2 a 5.1).

Spinoceulární karcinom kůže (SCC) (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen v souvislosti s dlouhodobou léčbou přípravkem Voriconazole Noridem.

U pacientů po transplantaci byla hlášena neinfekční periostitida se zvýšenými hladinami fluoridů a alkalické fosfatázy. Pokud se u pacienta objeví bolest kostí a radiologický nález odpovídající periostitidě, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby přípravkem Voriconazole Noridem.

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 ledvinové funkce

Akutní selhání ledvin bylo pozorováno u těžce nemocných pacientů léčených přípravkem Voriconazole Noridem. 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 monitorovat z hlediska možnosti rozvoje poruchy funkce ledvin. Je nutno provádět laboratorní vyšetření, hlavně sérového kreatininu.

Monitorování funkce pankreatu

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů mladších dvou let nebyly stanoveny (viz body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u pediatrických pacientů od dvou let. V pediatrické populaci byla pozorována vyšší frekvence zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). U dětí, dospívajících i dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezena u pediatrických pacientů ve věku 2 až 12 let s malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V takovém případě se doporučuje intravenózní podání vorikonazolu.

Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

Frekvence 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 vyhnout 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 s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování koncentrací fenytoinu. Pokud přínos nepřevažuje riziko, je třeba vyvarovat se souběžného používání vorikonazolu a fenytoinu (viz bod 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

Je-li vorikonazol podáván současně s efavirenzem, je třeba zvýšit dávku vorikonazolu na 400 mg každých 12 hodin a snížit dávku efavirensu 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 tyrozinkináz (substrát 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 monitorování (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 riziko, je třeba vyvarovat se souběžného používání rifabutinu a vorikonazolu (viz bod 4.5).

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

Je třeba se vyvarovat současného podání vorikonazolu a ritonaviru v nízkých dávkách (100 mg 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 (zahrnujících prodloužení intervalu QT). Může být nutné snížení dávek methadonu (viz bod 4.5).

Krátkodobě účinkující opioidy (substrát 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 poločas alfentanilu čtyřnásobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii současné podání vorikonazolu s fentanylem vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opioidy (včetně delší doby monitorování respiračních funkcí) může být nezbytné.

Dlouhodobě účinkující opioidy (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

Současné podání perorálního vorikonazolu a perorálního flukonazolu vedlo u zdravých subjektů k výraznému zvýšení hodnot C_{max} a AUC_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).

Pomocné látky se známým účinkem

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 217,6 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá přibližně 10,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Cyklodextriny

Prášek pro infuzní roztok obsahuje cyklodextriny (3 200 mg cyklodextrinů v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 160 mg/ml při rekonstituci ve 20 ml roztoku, viz body 2 a 6.1), které mohou mít vliv na vlastnosti léčivé látky nebo jiných léčivých přípravků (jako je toxicita). Bezpečnostní aspekty cyklodextrinů byly zváženy v průběhu vývoje léčivého přípravku a během posouzení jeho bezpečnosti. Vzhledem k tomu, že cyklodextriny se vylučují ledvinami, může se u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin objevit kumulace cyklodextrinů.

3.5 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 také možnost, že vorikonazol zvýší plazmatické koncentrace léků biotransformovaných těmito izoenzymy CYP450, obzvláště látek metabolizovaných CYP3A4, jelikož vorikonazol je silným inhibitorem CYP3A4, ačkoli zvýšení AUC závisí na substrátu (viz tabulka níže).

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

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

Tabulka interakcí

Interakce mezi vorikonazolem a ostatními léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže (jednou denně jako "QD", dvakrát denně jako "BID", třikrát denně jako "TID" a není stanoveno jako "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_{τ} představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkového intervalu, AUC_t od času 0 až do poslední měřitelné koncentrace a $AUC_{0-\infty}$ od času 0 do nekonečna.

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

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Astemizol, cisaprid, pimozid, chinidin, terfenadin a ivabradin [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení intervalu QTc a vzácně i ke vzniku <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Karbamazepin a dlouhodobě působící barbituráty (včetně, ale nikoli pouze: fenobarbitalu, mefobarbitalu). [<i>silné induktory CYP450</i>].	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) [<i>induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4</i>]. Efavirenz 400 mg QD, podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, podávaný současně s vorikonazolem 400 mg BID*	 Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Vorikonazol C_{max} \downarrow 61% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 77% V porovnání s efavirenzem 600 mg QD je Efavirenz C_{max} \leftrightarrow $AUC_{(\tau)}$ efavirenz \uparrow 17%. V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} \uparrow 23% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 7%	 Podání standardních dávek vorikonazolu s dávkami efavirenz 400 mg QD nebo vyššími je kontraindikováno (viz bod 4.3). Vorikonazol lze podávat současně s efavirenzem, pokud je udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg BID a dávka efavirenz je snížena na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem se má pokračovat v původním dávkování efavirenz (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)
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, vorikonazol pravděpodobně 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 s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC _τ ↓ 78% V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↓ 4% Vorikonazol AUC _τ ↓ 32%. Rifabutin C _{max} ↑ 195% Rifabutin AUC _τ ↑ 331% V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 104% Vorikonazol AUC _τ ↑ 87%	Je nutné se vyvarovat současného podání vorikonazolu a rifabutinu, pokud přínos léčby nepřeváží její rizika. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 350 mg p.o. BID (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při současném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování 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} a AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC _τ ↓ 82% Ritonavir C _{max} ↓ 25% Ritonavir AUC _τ ↓ 13% Vorikonazol C _{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC _τ ↓ 39%	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.

<p>Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor P-gp]</p> <p>300 mg TID (současné podání s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávislé publikované studii byl vorikonazol AUC_{0-∞} ↓ 59%.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>
<p>Tolvaptan [substrát CYP3A]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace tolvaptanu.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>
<p>Venetoklax [substrát CYP3A]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace venetoklaxu.</p>	<p>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.</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4].</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC_τ ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_τ ND</p>	<p>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.</p>
<p>Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450].</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD ((podaných současně s vorikonazolem 400 mg BID)*)</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_τ ↓ 69%.</p> <p>Fenytoin C_{max} ↑ 67% Fenytoin AUC_τ ↑ 81% Ve porovnání s vorikonazolem 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC_τ ↑ 39%</p>	<p>Pokud přínos nepřeváží riziko, je nutno se vyvarovat souběžného podání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.</p> <p>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).</p>

<p>Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C₁₂ ↓ 51%</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout současnému podávání vorikonazolu a letermoviru, sledujte, zda nedochází ke ztrátě účinnosti vorikonazolu.</p>
<p>Flukloxacilin [induktor CYP450]</p>	<p>Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě.</p>	<p>Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu s flukloxacilem nelze vyhnout, je třeba sledovat potenciální ztrátu účinnosti vorikonazolu (např. terapeutickým monitorováním hladin léčiva), přičemž může být nutné dávku vorikonazolu zvýšit.</p>
<p>Glasdegib [substrát CYP3A4]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace glasdegibu a zvyšuje riziko prodloužení intervalu QTc.</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG (viz bod 4.4).</p>
<p>Inhibitory tyrosinkináz (včetně, ale nikoli pouze: axitinibu, bosutinibu, kabozantinibu, ceritinibu, kobimetinibu, dabrafenibu, dasatinibu, nilotinibu, sunitinibu, ibrutinibu, ribociklibu) [substráty CYP3A4].</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitorů tyrosinkináz metabolizovaných cestou CYP3A4.</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz (viz bod 4.4).</p>
<p>Antikoagulancia</p> <p>Warfarin (30 mg jednorázová dávka, podaná souběžně s 300 mg BID vorikonazolu) [substrát CYP2C9]</p> <p>Jiné perorálně podávané kumariny (včetně, ale nikoli pouze: fenprokumonu, acenokumarolu) [substráty CYP2C9 a CYP3A4].</p>	<p>Maximální prodloužení protrombinového času bylo přibližně 2násobné.</p> <p>I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů a vést tak k prodloužení protrombinového času.</p>	<p>Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.</p>
<p>Ivakaftor [substrát CYP3A4]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ivakaftoru s rizikem zvýšení výskytu nežádoucích účinků.</p>	<p>Doporučuje se snížení dávky ivakaftoru.</p>
<p>Benzodiazepiny [substráty CYP3A4]</p>		<p>Doporučuje se zvážit snížení dávky benzodiazepinů.</p>

<p>Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce)</p> <p>Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce)</p> <p>Ostatní benzodiazepiny (včetně, ale nikoli pouze: triazolamu, alprazolamu).</p>	<p>V nezávislé publikované studii byla Midazolam AUC_(0-∞) ↑ 3,7násobek.</p> <p>V nezávislé publikované studii: Midazolam C_{max} ↑ 3,8násobek Midazolam AUC_(0-∞) ↑ 10,3násobek.</p> <p>I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 a vede k prodloužení sedativního účinku.</p>	
<p>Imunosupresiva [substráty CYP3A4]</p> <p>Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin)</p> <p>Everolimus [substrát CYP3A4, substrát P-gp]</p> <p>Sirolimus (2 mg jednorázová dávka)</p>	<p>C_{max} cyklosporinu ↑ 13% AUC_(τ) cyklosporinu ↑ 70%.</p> <p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu.</p> <p>V nezávislé publikované studii, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6násobek AUC_{0-∞} sirolimu ↑ 11násobně</p>	<p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů, kteří již užívají cyklosporin, se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pečlivě sledovat hladinu cyklosporinu. Zvýšená hladina cyklosporinu byla spojena s nefrotoxicitou. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno pečlivě monitorovat koncentrace cyklosporinu a podle potřeby zvýšit dávku.</u></p> <p>Současné podávání vorikonazolu s everolimem se nedoporučuje, protože se očekává, že vorikonazol významně zvýší koncentrace everolimu (viz bod 4.4).</p> <p>Současné podání vorikonazolu a sirolimu je kontraindikováno (viz bod 4.3)</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.</p>

<p>Takrolimus (v jednorázové dávce 0,1 mg/kg)</p>	<p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p><u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace takrolimu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p>
<p>Dlouhodobě účinkující opioidy [substráty CYP3A4] Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávislé publikované studii, C_{max}oxykodonu ↑ 1,7násobek $AUC_{(0-\infty)}$ oxykodonu ↑ 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] Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce) Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>Diklofenak C_{max} ↑ 114%. $AUC_{(0-\infty)}$ diklofenaku ↑ 78%. S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%</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>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>

<p>Perorální kontraceptiva* [substrát CYP3A4; inhibitor CYP2C19]. Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%</p>	<p>Kromě sledování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáváním perorálních kontraceptiv.</p>
<p>Krátkodobě působící opioidy [substráty CYP3A4]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg jednorázová dávka, současně podaná s naloxonem)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka)</p>	<p>V nezávislé publikované studii byla hodnota $AUC_{(0-\infty)}$ alfentanilu ↑ šestinásobná.</p> <p>V nezávislé publikované studii byla $AUC_{(0-\infty)}$ fentanylu ↑ 1,34násobná.</p>	<p>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 monitorování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů.</p>
<p>Statiny (např. lovastatin) [substráty CYP3A4]</p>	<p>I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace statinů biotransformovaných CYP3A4, což může vést k rhabdomyolýze.</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu se statiny metabolizovanými CYP3A4, má být zváženo snížení dávky statinů.</p>
<p>Deriváty sulfonylurey (včetně, ale nikoli pouze: tolbutamidu, glipizidu, glyburidu) [substráty CYP2C9]</p>	<p>I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a vyvolává hypoglykémii.</p>	<p>Doporučuje se pečlivé sledování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.</p>
<p>Vinka alkaloidy (mimo jiné včetně: vinkristinu a vinblastinu) [substráty CYP3A4]</p>	<p>I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vyvolat neurotoxicitu.</p>	<p>Je třeba zvážit snížení dávky vinka alkaloidů.</p>
<p>Další inhibitory HIV proteázy (včetně, ale nikoli pouze: sachinaviru, amprenaviru a nelfinaviru)* [substráty a inhibitory CYP3A4]</p>	<p>Klinicky nestudováno. Studie <i>in vitro</i> naznačují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a metabolismus vorikonazolu může být inhibován inhibitory HIV proteázy.</p>	<p>Doporučuje se pečlivé sledování případného výskytu toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti léku a může být nezbytná úprava dávky.</p>

Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (včetně ale nikoli pouze: delavirdinu, nevirapinu)*. [substráty, inhibitory nebo induktory CYP3A4].	Klinicky nestudováno. Studie <i>in vitro</i> ukazují, že metabolismus vorikonazolu může být inhibován NNRTI a vorikonazol může inhibovat metabolismus NNRTI. Nálezy účinků efavirenzu na vorikonazol naznačují, že metabolismus vorikonazolu může být indukován NNRTI.	Doporučuje se pečlivé sledování případného výskytu toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti léku 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 úprava dávky tretinoinu.
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH v žaludku].	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Bez úpravy dávky
Digoxin (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Bez úpravy dávky
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Bez úpravy dávky
Makrolidová antibiotika Azithromycin (500 mg QD) Erythromycin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Účinek vorikonazolu na erytromycin nebo azithromycin není znám.	Bez úpravy dávky
Kyselina mykofenolová (1 g jednorázová dávka) [substrát UDP-glukuryltransferázy]	Kyselina mykofenolová C_{max} ↔ Kyselina mykofenolová AUC_t ↔	Bez úpravy dávky
Kortikosteroidy Prednisolon (60 mg jednorázová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{(0-\infty)}$ ↑ 34%	Bez úpravy 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) <i>[zvyšuje hodnotu pH v žaludku]</i>	Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔	Bez úpravy dávky

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití přípravku Voriconazole Noridem u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Voriconazole Noridem se nesmí používat během těhotenství, pokud přínos pro matku jasně nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Ženy ve fertilním věku

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

Kojení

Vylučování vorikonazolu do mateřského mléka nebylo hodnoceno. Kojení musí být při zahájení léčby přípravkem Voriconazole Noridem přerušeno.

Fertilita

Ve studii na zvířatech nebylo prokázáno zhoršení fertility u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Voriconazole Noridem 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 se musí při výskytu těchto příznaků vyhnout potenciálně nebezpečným činnostem, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné bezpečnostní databáze zahrnující přes 2 000 subjektů (včetně 1 603 dospělých pacientů v terapeutických studiích a dalších 270 dospělých ve studiích profylaxe). Jedná se o heterogenní populaci, která zahrnuje pacienty s hematologickými malignitami, pacienty infikované virem HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropenie s kandidémií 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 testy, respirační tíseň a bolest břicha.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Vzhledem k tomu, že většina studií měla otevřený charakter, jsou v následující tabulce uvedeny všechny

nežádoucí účinky, které mohly kauzálně souviset s léčbou vorikonazolem, a kategorie jejich frekvencí u 1 873 dospělých ze souhrnných terapeutických (1 603) a profylaktických (270) studií dohromady podle jednotlivých tříd orgánových systémů.

Frekvence jsou vyjádřeny jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$); velmi vzácné ($<1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené u subjektů užívajících vorikonazol:

Třída orgánových systémů	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 $< 1/1\ 000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Sinusitida	Pseudomembranózní kolitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					Spinocelulární karcinom (včetně kožního SCC in situ nebo Bowenovy choroby)*
Poruchy krve a lymfatického systému		Agranulocytóza 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 , parastezie, somnolence, závrať	Otok mozku, encefalopatie ⁴ , extrapyramidová porucha ⁵ , periferní neuropatie, ataxie, hypestezie, dysgeuzie	Jaterní encefalopatie, Guillainův-Barrého syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	Zhoršení vidění ⁶	Retinální krvácení	Porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická krize, diplopie,	Atrofie zrakového nervu, zákal rohovky	

			skleritida, blefaritida		
Poruchy ucha a labyrintu			Hypakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		Supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	Komorvá fibrilace, komorové extrasystoly, komorová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie	<i>Torsades de pointes</i> , 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, plicní edém			
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 testy	Žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida ¹⁰	Selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém	Stevensův- Johnsonův syndrom ⁸ , fototoxicita, 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 erythematodes *, ephelides*, lentigo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad	Artritida		Periostitida*

Poruchy ledvin a močových cest		Akutní selhání ledvin, hematurie	Renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Bolest na hrudi, otok obličeje ¹¹ , astenie, zimnice	Reakce v místě infuze, onemocnění podobající se chřipce		
Vyšetření		Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*NÚ zjištěné po uvedení na trh

¹Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.

²Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.

³Zahrnuje rigiditu šíje a tetanii.

⁴Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.

⁵Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.

⁶Viz odstavec "poruchy zraku" v bodě 4.8.

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

⁸Viz bod 4.4.

⁹Zahrnuje dyspnoi a námahovou dyspnoi.

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

¹¹Zahrnuje periorbitální edém, edém rtů a edém úst.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy zraku

V klinických studiích byly poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvosleposti, cyanopsie, poruch oka, halo vidění, šerospleposti, oscilopsie, fotopsie, scintilujícího skotomu, snížené zřakové ostrosti, vizuální jasnosti, defektu v zorném poli, zákalků ve sklivci a xantopsie) u vorikonazolu velmi časté. Tyto poruchy zraku byly přechodné a plně reverzibilní, přičemž většina spontánně odezněla do 60 minut a nebylo pozorováno dlouhodobé klinicky významné působení na zrak. Bylo prokázáno zmírnění při opakování dávek vorikonazolu. Poruchy zraku byly obvykle mírného rázu, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly spojovány s dlouhodobými následky. Poruchy zraku mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

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

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena prodloužená trvání nežádoucích účinků na zrak (viz bod 4.4).

Dermatologické reakce

Dermatologické reakce byly u pacientů léčených vorikonazolem v klinických studiích velmi časté, tito pacienti však měli závažná základní onemocnění a užívali souběžně více léčivých přípravků. Většina vyrážek byla mírné až střední intenzity.

Během léčby přípravkem Voriconazole Noridem se u pacientů vyskytly závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) (méně časté), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (vzácné), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácné) a erythema multiforme (vzácné) (viz bod 4.4).

Jestliže se u pacienta objeví vyrážka, je třeba jej pečlivě sledovat a přípravek Voriconazole Noridem v případě progresu léze vysadit. Byly hlášeny reakce z fotosenzitivity, jako jsou pihy, lentigo a aktinická keratóza, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Voriconazole Noridem 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 > 3 x ULN (nemusí nutně zahrnovat nežádoucí příhodu) v klinickém programu vorikonazolu byla 18,0 % (319/1 768) u dospělých a 25,8 % (73/283) u pediatrických subjektů, jimž byl vorikonazol podáván souhrnně z terapeutických nebo profylaktických důvodů. Abnormality jaterních testů mohou být spojeny 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 spojen s případy těžké jaterní toxicity u pacientů s jinými závažnými základními onemocněními. Patří sem 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 zrudnutí, horečky, pocení, tachykardie, pocitu svírání na hrudi, dyspnoe, mdlob, nauzey, pruritu a vyrážky. Symptomy se objevily okamžitě po zahájení infuze (viz bod 4.4).

Profylaxe

V otevřené, srovnávací, multicentrické studii srovnávající vorikonazol a itraconazol jako primární profylaxi u dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané nebo pravděpodobné IMI bylo hlášeno trvalé přerušení podávání vorikonazolu z důvodu nežádoucích účinků u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itraconazolem. Jaterní nežádoucí účinky související s léčbou vedly k trvalému ukončení léčby u 50 subjektů (21,4 %) léčených vorikonazolem a u 18 subjektů (7,1 %) léčených itraconazolem.

Pediatrická populace

Bezpečnost vorikonazolu byla studována u 288 pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let (169) a 12 až <18 let (119), kterým byl v klinických studiích podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo pro terapeutické účely (105). Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zjišťována u dalších 158 pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let v programech užití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. U pediatrických pacientů však byla ve srovnání s dospělými pozorována tendence k vyšší frekvenci zvýšení hladiny jaterních enzymů, hlášené jako nežádoucí účinek v klinických studiích (zvýšení aminotransferáz u 14,2 % pediatrických pacientů oproti 5,3 % u dospělých). Data po uvedení přípravku na trh naznačují, že u pediatrické populace může být vyšší výskyt kožních reakcí (zejména erytému) ve srovnání s dospělými. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (u nichž nebylo možné 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 byly zaznamenány 3 případy náhodného předávkování. Ke všem došlo u pediatrických

pacientů, kteří dostali až pětinasobek doporučené intravenózní dávky vorikonazolu. Byl hlášen jeden nežádoucí účinek fotofobie trvající 10 minut.

Není známo žádné antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol je hemodialyzován s clearance 121 ml/min. Intravenózní vehikulum, SBECD, je hemodialyzováno s clearance 55 ml/min. Při předávkování může hemodialýza pomoci při odstraňování vorikonazolu a SBECD z těla.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty
ATC kód: J02AC03

Mechanismus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Primárním mechanismem účinku vorikonazolu je inhibice mykotické 14 α -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, což je základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 α -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotickou aktivitu vorikonazolu. Bylo prokázáno, že vorikonazol vykázal vyšší specifitu vůči enzymům cytochromu P450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P450 u savců.

Farmakodynamické účinky

V 10 terapeutických studiích byl medián průměrných a maximálních plazmatických koncentrací u jednotlivých subjektů napříč studii 2425 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 1,193 až 4,380 ng/ml), resp. 3,742 ng/ml (mezikvartilové rozpětí 2,027 až 6,302 ng/ml). Pozitivní souvislost mezi průměrnou, maximální nebo minimální plazmatickou koncentrací vorikonazolu a účinností v terapeutických studiích nebyla zjištěna a tento vztah nebyl zkoumán ani ve studiích profylaxe.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

In vitro vorikonazol vykazuje 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 účinností vůči všem testovaným druhům rodu *Aspergillus*. Kromě toho vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicidní aktivitu vůči nově se objevujícím mykotickým patogenům, včetně těch, jako je *Scedosporium* nebo *Fusarium*, jejichž citlivost vůči současně používaným antimykotikům je omezená.

Klinická účinnost definovaná jako částečná nebo úplná odpověď byla prokázána u *Aspergillus* spp. včetně *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp. včetně *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis*; a omezeného množství *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., včetně *S. apiospermum*, *S. prolificans*; a *Fusarium* spp.

Další léčené mykotické infekce (často s částečnou nebo úplnou odpovědí) zahrnovaly ojedinělé případy infekcí druhů *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. včetně *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a *Trichosporon* spp. včetně *T. beigelii*.

In vitro aktivita byla pozorována vůči klinicky izolovaným patogenům u druhů *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. a *Histoplasma capsulatum*, přičemž většina kmenů byla inhibována koncentracemi vorikonazolu v rozmezí 0,05 až 2 μ g/ml.

In vitro aktivita byla prokázána vůči následujícím patogenům, ale klinický význam není znám: *Curvularia* spp. a *Sporothrix* spp.

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 je v této části 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* spp. Účinnost a přínos vorikonazolu v oblasti přežití oproti konvenčnímu amfotericinu B v primární léčbě akutní invazivní aspergilózy byla prokázána v otevřené, randomizované, multicentrické studii u 277 imunokompromitovaných pacientů léčených po dobu 12 týdnů. Vorikonazol byl podáván intravenózně v nasycovací dávce 6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin, po níž následovala udržovací dávka 4 mg/kg každých 12 hodin po dobu minimálně 7 dnů. Poté bylo možné přejít na léčbu perorálním přípravkem v dávce 200 mg každých 12 hodin. Medián trvání intravenózní léčby vorikonazolem byl 10 dní (rozmezí 2–85 dní). Po ukončení intravenózní léčby vorikonazolem byl medián trvání perorální léčby vorikonazolem 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 zaznamenána u 53 % pacientů léčených vorikonazolem ve srovnání s 31 % pacientů léčených srovnávaným lékem. Hodnota 84denního přežití u vorikonazolu byla statisticky významně vyšší než u srovnávaného léku a byl prokázán klinicky i statisticky významný přínos ve prospěch vorikonazolu jak u času do úmrtí, tak i času do vysazení z důvodu toxicity.

Tato studie potvrdila zjištění z dřívější prospektivní studie, kde byl zaznamenán pozitivní výsledek u subjektů s rizikovými faktory pro špatnou prognózu, zahrnující reakci štetu proti hostiteli a hlavně mozkové infekce (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.

Kandidémie 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. Do studie bylo zařazeno 370 pacientů bez neutropenie (starších 12 let) s prokázanou kandidémií, z nichž 248 bylo léčeno vorikonazolem. Devět subjektů ve skupině léčené vorikonazolem a pět subjektů ve skupině léčené amfotericinem B a následně flukonazolem mělo rovněž mykologicky prokázanou infekci hlubokých tkání. Pacienti se selháním ledvin byli z této studie vyloučeni. Medián délky léčby byl v obou skupinách 15 dní. V primární analýze byla úspěšná odezva hodnocená Výborem pro vyhodnocení údajů (DRC) zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijní medikaci přípravku definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce s eradikací kandidy z krve a infikovaných hlubokých tkání za 12 týdnů po ukončení léčby (EOT). Pacienti, u kterých nebylo hodnocení po 12 týdnech od EOT provedeno, byli považováni za selhání. V této analýze byla úspěšná odpověď zaznamenána u 41 % pacientů z obou léčebných ramen.

V sekundární analýze, která vycházela z hodnocení DRC v posledním hodnotitelném časovém okamžiku (EOT nebo 2, 6 nebo 12 týdnů po EOT), měly vorikonazol a režim amfotericinu B následovaný flukonazolem úspěšnou odpověď v 65 %, resp. 71 %.

Hodnocení zkoušejícího o úspěšném výsledku v každém z těchto časových bodů je znázorněno v následující tabulce.

Časový bod	Vorikonazol (n=248)	Amfotericin B→ flukonazol (n=122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 týdny po EOT	125 (50%)	62 (51%)

6 týdnů po EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 týdnů po EOT	104 (42%)	51 (42%)

Těžké refrakterní infekce způsobené druhy rodu *Candida*

Studie zahrnovala 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi rodu *Candida* (včetně kandidémie, diseminované kandidózy dalších typů invazivní kandidózy), u nichž byla předchozí antimykotická léčba, zejména flukonazolem, neúčinná. Úspěšná odpověď byla zaznamenána u 24 pacientů (15 úplných, 9 částečných odpovědí). U druhů jiných než *albicans* rezistentních na flukonazol byl úspěšný výsledek pozorován u 3/3 infekcí vyvolaných *C. krusei* (úplná odpověď) a u 6/8 infekcí *C. glabrata* (5 úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

Infekce způsobené druhy rodů *Scedosporium* a *Fusarium*

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

Druhy rodu *Scedosporium* spp: Úspěšná odpověď na léčbu vorikonazolem byla zaznamenána u 16 (6 úplných, 10 částečných odpovědí) z 28 pacientů s infekcí způsobenými *S. apiospermum* a u 2 (obě částečné odpovědi) ze 7 pacientů s infekcí vyvolanou *S. prolificans*. Kromě toho byla úspěšná odpověď pozorována u 1 ze 3 pacientů s infekcemi způsobenými více než jedním organismem včetně druhů rodu *Scedosporium* spp. Druhy rodu *Fusarium* spp: Sedm (3 úplné, 4 částečné odpovědi) ze 17 pacientů bylo úspěšně léčeno vorikonazolem. Z těchto 7 pacientů měli 3 oční infekci, 1 infekci vedlejších nosních dutin a 3 měli diseminované infekce. Další čtyři pacienti s fuzariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; u 2 z nich byl výsledek úspěšný.

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

Primární profylaxe invazivních mykotických infekcí - účinnost u příjemců HSCT bez předchozí prokázané nebo pravděpodobné IMI

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

Míra úspěšnosti a další sekundární cílové parametry jsou uvedeny v následující tabulce:

Cílové parametry studie	Vorikonazol n=224	Itraconazol n=241	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)	P-hodnota
Úspěšnost ke dni 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %; 25,1 %)**	0,0002**
Úspěšnost 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
Přežili do dne 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %; 7,4 %)	0,9107
Rozvinula se	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %; 1,7 %)	0,5390

prokázaná nebo pravděpodobná IMI do dne 180			1,6 %	
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 prokázané nebo pravděpodobné IMI během užívání hodnoceného léku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %; 0,2 %)	0,0813

* Primární cílový parameter studie

** Rozdíl v 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, resp. 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 ke dni 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Úspěšnost ke dni 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Primární cílový parameter studie

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

***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 ke dni 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Úspěšnost 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 5% rozpětí

*** Rozdíl v procentuálních podílech, 95% CI získaný po úpravě 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 u dospělých příjemců alogenního HSCT s předchozí prokázanou nebo pravděpodobnou IMI. Primárním cílovým parametrem byla míra výskytu prokázané a pravděpodobné IMI během prvního roku po HSCT. Skupina MITT zahrnovala 40 pacientů s předchozí IMI, z toho 31 s aspergilózou, 5 s kandidózou a 4 s jiným druhem IMI. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem činil ve skupině MITT 95,5 dne. Během prvního roku po HSCT se prokázané nebo pravděpodobné IMI objevily u 7,5 % (3/40) pacientů, včetně jednoho případu kandidemie, jednoho případu scedosporiázy (oba případy relaps předchozí IMI) a jednoho případu zygomykózy. Míra přežití ke dni 180 byla 80,0 % (32/40) a v jednom roce 70,0 % (28/40).

Délka léčby

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

Pediatrická populace

Ve dvou prospektivních, otevřených, nesrovnávacích multicentrických klinických studiích bylo vorikonazolem léčeno 53 pediatrických pacientů ve věku od 2 až < 18 let. Do jedné studie bylo zařazeno 31 pacientů s možnou, prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózou (IA), z nichž 14 pacientů mělo prokázanou nebo pravděpodobnou IA a bylo zahrnuto do analýz účinnosti MITT. Do druhé studie bylo zařazeno 22 pacientů s invazivní kandidózou včetně kandidémie (ICC) a s ezofageální kandidózou (EC) vyžadujících buď primární, nebo záchrannou léčbu, z nichž 17 bylo zařazeno do MITT analýz účinnosti. U pacientů s IA byla celková míra celkové odpovědi v 6 týdnech 64,3 % (9/14), u pacientů ve věku od 2 až <12 let byla míra celkové odpovědi 40 % (2/5) a u pacientů ve věku od 12 až <18 let 77,8 % (7/9). U pacientů s ICC byla míra celkové odpovědi při EOT 85,7 % (6/7) a u pacientů s EC byla míra celkové odpovědi při EOT 70 % (7/10). Celková míra odpovědi (ICC a EC dohromady) byla 88,9 % (8/9) u dítěte věku od 2 až <12 let a 62,5 % (5/8) u dospívajících ve věku od 12 až <18 let.

Klinické studie zkoumající interval QTc

Byla provedena placebem kontrolovaná, randomizovaná, zkřížená studie jednorázového podání, která hodnotila účinek na interval QTc u zdravých dobrovolníků se třemi perorálními dávkami 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 7,0 ms. Nikdo z účastníků studie v žádné skupině neměl nárůst v intervalu QTc \geq 60 ms. U nikoho nebyl zaznamenán interval převyšující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vorikonazolu byla hodnocena u zdravých subjektů, zvláštních populací a pacientů. Při perorálním podávání dávky 200 mg nebo 300 mg dvakrát denně po dobu 14 dní pacientům s rizikem aspergilózy (především u pacientů se zhoubnými novotvory lymfatické nebo hematopoetické tkáně) byly pozorované farmakokinetické vlastnosti rychlé a pravidelné absorpce, kumulace a nelineární farmakokinetiky ve shodě s farmakokinetikou pozorovanou u zdravých subjektů.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineární v důsledku nasycení jeho metabolismu. Se zvyšující se dávkou je pozorován větší než proporcionalní nárůst expozice. Odhaduje se, že zvýšení perorální dávky z 200 mg dvakrát denně na 300 mg dvakrát denně vede v průměru k 2,5násobnému zvýšení expozice (AUC_{τ}). Perorální udržovací dávkou 200 mg (nebo 100 mg u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako při dávce 3 mg/kg intravenózně. Perorální udržovací dávkou 300 mg (nebo 150 mg pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) se dosáhne expozice podobné jako při dávce 4 mg/kg intravenózně. 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 dvakrát denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne do 6. dne.

Absorpce

Vorikonazol se po perorálním podání rychle a téměř úplně absorbuje, přičemž maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo za 1 až 2 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost vorikonazolu po perorálním podání se odhaduje na 96 %. Při podávání opakovaných dávek vorikonazolu s jídlem o vysokém obsahu tuku se C_{max} a AUC_{τ} snižují o 34 %, resp. 24 %. Absorpce vorikonazolu není ovlivněna změnami pH v žaludku.

Distribuce

Distribuční objem vorikonazolu v ustáleném stavu se odhaduje na 4,6 l/kg, což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání. Odhaduje se, že vazba na bílkoviny v plazmě dosahuje 58 %.

Vzorky mozkomíšního moku osmi pacientů v rámci program ze soucitu prokázaly detekovatelné koncentrace vorikonazolu u všech těchto pacientů.

Biotransformace

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

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 metabolizovat pomalu. U bělochů a černochoů dosahuje prevalence jedinců s pomalým metabolismem vorikonazolu 3–5 %. Studie provedené u zdravých bělochů a Japonců ukázaly, že expozice vorikonazolu (AUC_{τ}) je u jedinců s jeho pomalým metabolismem průměrně 4násobně vyšší než u jejich homozygotních protějšků s rychlým metabolismem. Jedinci, kteří jsou heterozygotní rychlí metabolizátoři, vykazují v průměru dvojnásobně vyšší expozici vorikonazolu než jejich homozygotní protějšky s rychlým metabolismem.

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

Eliminace

Vorikonazol se metabolizuje v játrech, přičemž méně než 2 % dávky se vylučují 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 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 byly C_{\max} a AUC_{τ} u mladých zdravých žen o 83 %, resp. 113 % vyšší než u zdravých mladých mužů (18–45 let). Ve stejné studii nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v C_{\max} a AUC_{τ} mezi zdravými staršími muži a zdravými staršími ženami (≥ 65 let).

V klinickém programu nebyla provedena žádná úprava dávek na základě pohlaví. Profil bezpečnosti a plazmatické koncentrace pozorované u mužů a žen byly podobné. Proto není nutná žádná úprava dávkování na základě pohlaví.

Starší pacienti

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byly C_{\max} a AUC_{τ} u zdravých starších mužů (≥ 65 let) o 61 %, resp. 86 % vyšší než u zdravých mladých mužů (18–45 let). Mezi zdravými staršími ženami (≥ 65 let) a zdravými mladými ženami (18–45 let) nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v 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 vycházejí z populační farmakokinetické analýzy údajů získaných od 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let a 26 imunokompromitovaných dospívajících pacientů ve věku 12 až <17 let. Ve 3 pediatrických farmakokinetických studiích byly hodnoceny vícenásobné intravenózní dávky 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg dvakrát denně a vícenásobné perorální dávky (s použitím prášku pro perorální suspenzi) 4 mg/kg, 6 mg/kg a 200 mg dvakrát denně. V jedné farmakokinetické studii u dospívajících byly hodnoceny intravenózní nasycovací dávky 6 mg/kg intravenózně dvakrát denně v den 1, následované intravenózní dávkou 4 mg/kg dvakrát denně a 300 mg perorálními tabletami dvakrát denně. U pediatrických pacientů byla pozorována větší

variabilita mezi jednotlivými subjekty v porovnání s dospělými.

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 dvakrát denně byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po intravenózní dávce 3 respektive 4 mg/kg dvakrát denně. Předpokládaná celková expozice u dětí po perorální udržovací dávce 9 mg/kg (maximálně 350 mg) dvakrát denně byla srovnatelná s expozicí u dospělých po dávce 200 mg perorálně dvakrát 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 dětských pacientů v porovnání s dospělými odráží vyšší eliminační kapacitu u dětských pacientů díky většímu poměru velikosti jater k velikosti celého těla. Perorální biologická dostupnost však 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 až 14letí dospívající s tělesnou hmotností méně než 50 kg měli dostávat dětské dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (hladiny kreatininu v séru $> 2,5$ mg/dl) dochází ke kumulaci intravenózního vehikula, SBECD (viz body 4.2 a 4.4).

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 dvakrát denně, a u jedinců s normální funkcí jater, kteří dostávali dávku 200 mg dvakrát 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 podáváním 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, myši a psů vorikonazol také indukoval minimální změny v nadledvinách. Konvenční farmakologické studie bezpečnosti, genotoxicity nebo hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V reprodukčních studiích bylo prokázáno, že vorikonazol je teratogenní u potkanů a embryotoxický u králíků při systémové expozici rovnající 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 lidí při terapeutických dávkách, vorikonazol prodlužoval délku gestace a porodu a vyvolával dystokii s následnou mortalitou u matek a zkracoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na porod jsou pravděpodobně zprostředkovány druhově specifickými mechanismy zahrnujícími snížení koncentrací estradiolu a odpovídají účinkům, které byly pozorovány u jiných azolových antimykotik. Podávání vorikonazolu nevyvolalo u potkanů žádné poškození fertility samců nebo samic při expozicích podobných těm, které byly dosaženy u lidí při podávání terapeutických dávek.

Předklinické údaje o intravenózním vehikulu SBECD ve studiích zaměřených na toxicitu po opakovaných

dávkách prokázaly, že hlavními účinky byly vakuolizace epitelu močových cest a aktivace makrofágů v játrech a plicích. Vzhledem k tomu, že výsledek GPMT (maximalizační test na morčatech) byl pozitivní, mají si být lékaři vědomi hypersenzitivního potenciálu intravenózního přípravku. Standardní studie genotoxicity a reprodukce s pomocnou látkou SBECD neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly se SBECD provedeny. Bylo prokázáno, že nečistota přítomná v SBECD je alkylační mutagenní látka prokázaně kancerogenní pro hlodavce. Tato nečistota má být považována za látku s kancerogenním potenciálem u člověka. Vzhledem k tomuto zjištění nemá délka léčby intravenózním přípravkem být delší než 6 měsíců.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD)

6.2 Inkompatibility

Přípravek Voriconazole Noridem se nesmí aplikovat stejnou infuzní linkou nebo kanylou souběžně s jinými intravenózními přípravky. Po ukončení infuze přípravku Voriconazole Noridem může být infuzní linka použita pro podání jiných intravenózních přípravků.

Krevní deriváty a krátkodobá infuze koncentrovaných roztoků elektrolytů: Elektrolytové poruchy jako jsou hypokalemie, hypomagnezemie a hypokalciemie musí být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz. body 4.2 a 4.4). Přípravek Voriconazole Noridem se nesmí podávat souběžně s jakýmkoli jiným krevním derivátem nebo krátkodobou infuzí koncentrovaných roztoků elektrolytů, a to ani v případě, že obě infuze probíhají v oddělených linkách.

Celková parenterální výživa: Celková parenterální výživa (TPN) *nemusí být* při předepsání přípravku Voriconazole Noridem přerušena, ale musí být podávána samostatnou infuzní linkou. Je-li TPN podávána vícecestným katetrem, musí být podávána za použití jiného portu, než který je použit pro přípravek Voriconazole Noridem. Přípravek Voriconazole Noridem nesmí být naředěn 4,2% roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Kompatibilita v jiných koncentracích není známa.

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

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

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2–8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30 ml injekční lahvička z čiréhoskla třídy I s pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s odklápěcím plastovým uzávěrem.

Velikosti balení 1, 10 nebo 50 injekčních lahviček.

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 rekonstruuje buď s 19 ml vody pro injekci nebo s 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za vzniku extrahovatelného objemu 20 ml čirého koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Vyřadte injekční lahvičku Voriconazole Noridem, pokud se vakuem nepodaří natáhnout ředidlo do injekční lahvičky. Doporučuje se použít standardní 20 ml (neautomatickou) injekční stříkačku, aby se zajistil výdej přesného množství (19,0 ml) vody pro injekci nebo infuzního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml [0,9%]). Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nespotřebovaný roztok má být zlikvidován. Mají být použity pouze čiré roztoky bez částic.

Pro podání se požadovaný objem rekonstituovaného koncentrátu přidá k doporučenému kompatibilnímu infuznímu roztoku (podrobně popsáno v tabulce níže) za vzniku výsledného roztoku vorikonazolu obsahujícího 0,5 - 5 mg/ml.

Rekonstituovaný roztok lze naředit pomocí:

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

Intravenózního infuzního složeného roztoku natrium-laktátu

Intravenózního infuzního roztoku 5% glukózy a Ringerova roztoku s laktátem

Intravenózního infuzního roztoku 5% glukózy a 0,45% chloridu sodného

Intravenózního infuzního roztoku 5% glukózy

Intravenózního infuzního roztoku 5% glukózy v 20 mekv chloridu draselného

Intravenózního infuzního roztoku 0,45% chloridu sodného

Intravenózního infuzního roztoku 5% glukózy a 0,9% chloridu sodného

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

Požadované objemy 10 mg/ml koncentrátu přípravku Voriconazole Noridem

Tělesná hmotnost (kg)	Množství koncentrátu přípravku Voriconazole Noridem (10 mg/ml) potřebné 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)	-	-
-----	-------------	-------------	-------------	---	---

Další informace pro lékaře a zdravotnické pracovníky jsou uvedeny na konci příbalové informace.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

26/140/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3. 2. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 2. 2026