

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje až 69 mg sodíku ve formě hydroxidu sodného použitého pro úpravu pH.

Jedna injekční lahvička obsahuje 2660 mg cyklodextrinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý nebo téměř bílý lyofilizovaný prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Voriconazole Fresenius Kabi je širokospektré triazolové antimykotikum indikované k léčbě dospělých a dětí ve věku od 2 let:

- Léčba invazivní aspergilózy.
- Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.
- Léčba závažných invazivních kandidóz (včetně *C. krusei*) rezistentních na flukonazol.
- Léčba závažných mykóz vyvolaných rody *Scedosporium* a *Fusarium*

Voriconazole Fresenius Kabi je primárně určený pacientům s progresivními, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.

Profylaxe invazivních mykóz u vysoce rizikových příjemců alogenního transplantátu hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Poruchy elektrolytů, jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie, mají být před zahájením a v průběhu léčby vorikonazolem sledovány a upraveny, je-li třeba (viz bod 4.4).

Voriconazole Fresenius Kabi se doporučuje podávat rychlostí maximálně 3 mg/kg/hod po dobu 1 až 3 hodin.

Vorikonazol je také dostupný jako 50 mg a 200 mg potahované tablety a jako 40 mg/ml prášek pro přípravu perorální suspenze.

## Léčba

### Dospělí

Léčba musí začít stanovenou nasycovací dávkou buď intravenózního přípravku Voriconazole Fresenius Kabi nebo perorálního vorikonazolu, aby se první den dosáhlo plazmatických koncentrací blízkých rovnovážnému stavu. Vysoká biologická dostupnost (96 %; viz bod 5.2) po perorálním podání umožňuje přechod z intravenózního podání na perorální, pokud to klinický stav dovolí.

Podrobné informace o doporučených dávkách jsou uvedeny v následující tabulce:

	Intravenózní	Perorální	
		Pacienti s těl. hmotností 40 kg a více*	Pacienti s těl. hmotností do 40 kg*
<b>Režim při nasycovací dávce (prvních 24 hodin)</b>	6 mg/kg každých 12 hodin	400 mg každých 12 hodin	200 mg každých 12 hodin
<b>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</b>	4 mg/kg dvakrát denně	200 mg dvakrát denně	100 mg dvakrát denně

\* Totéž platí pro pacienty ve věku od 15 let.

### Délka léčby

Délka léčby má být co nejkratší v závislosti na klinické a mykologické odpovědi pacienta. Dlouhodobá expozice vorikonazolu přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1). Klinické údaje pro stanovení bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu v rámci dlouhodobé léčby jsou omezené (viz bod 5.2).

### Úprava dávkování (dospělí)

Jestliže pacient nesnáší intravenózní léčbu dávkou 4 mg/kg dvakrát denně, snižte dávku na 3 mg/kg dvakrát denně.

Jestliže není odpověď pacienta na léčbu dostatečná, lze udržovací dávku pro perorální podání zvýšit na 300 mg dvakrát denně. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg lze perorální dávku zvýšit na 150 mg dvakrát denně.

Jestliže pacient nesnáší léčbu vyšší dávkou, snižte perorální dávku 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 k profylaxi se řiďte níže uvedenými pokyny.

### Děti (2 až <12 let) a mladší dospívající s nízkou tělesnou hmotností (12 až 14 let a <50 kg)

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

Doporučený dávkovací režim je následující:

	Intravenózní	Perorální
<b>Režim při nasycovací dávce (prvních 24 hodin)</b>	9 mg/kg každých 12 hodin	Není doporučeno
<b>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</b>	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 pacientů ve věku 12 až <17 let.

Doporučuje se zahájit léčbu v intravenózním režimu; o perorálním režimu lze uvažovat až po významném klinickém zlepšení. Je důležité zdůraznit, že intravenózní dávka 8 mg/kg povede k systémové expozici vorikonazolu přibližně dvakrát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

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

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

V případě nedostatečné odpovědi pacienta na léčbu lze intravenózní dávku postupně zvyšovat po 1 mg/kg. Jestliže pacient léčbu netoleruje, postupně snižujte dávku po 1 mg/kg.

Nebyly provedeny žádné studie na pediatrické populaci ve věku 2 až <12 let s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz body 4.8 a 5.2).

*Profylaxe u dospělých a pediatrické populace*

Profylaxe má být zahájena v den transplantace a lze v ní pokračovat až po dobu 100 dnů. Profylaxe má být co nejkratší v závislosti na riziku rozvoje invazivní mykózy definované neutropenií nebo imunosupresí. V profylaxi lze pokračovat až po dobu 180 dnů po transplantaci pouze v případě přetrvávající imunosuprese nebo reakce štěpu proti hostiteli (viz bod 5.1).

*Dávkování*

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

*Délka profylaxe*

Nebyly provedeny dostatečné klinické studie bezpečnosti a účinnosti používání vorikonazolu po dobu delší než 180 dní.

Profylaktické používání vorikonazolu přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1). Klinické údaje pro stanovení bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu v rámci dlouhodobé léčby jsou omezené (viz bod 5.2).

*Následující pokyny platí pro léčbu i profylaxi*

*Úprava dávkování*

Při profylaktickém užívání se nedoporučuje upravovat dávku v případě nedostatečné účinnosti či výskytu nežádoucích účinků souvisejících s léčbou. V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou se musí zvážit vysazení vorikonazolu a nasazení jiných antimykotik (viz body 4.4 a 4.8).

*Úprava dávkování v případě souběžného podávání léků*

Rifabutín nebo fenytoín lze podávat souběžně s vorikonazolem, jestliže 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, jestliže se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg každých 12 hodin a dávka efavirenzu se sníží o 50 %, tj. na 300 mg jednou 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 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 má být vorikonazol podáván perorálně, pokud není intravenózní podání vorikonazolu opodstatněno hodnocením poměru rizik a přínosů. U těchto pacientů je nutno pečlivě sledovat koncentrace kreatininu v séru a v případě zvýšení koncentrace je nutno zvážit převedení pacienta na perorální vorikonazol (viz bod 5.2).

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 je hemodialyzováno rychlostí  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Porucha funkce jater*

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

Nebyly provedeny žádné studie vorikonazolu u pacientů s těžkou cirhózou jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace).

Dostupné údaje o bezpečnosti vorikonazolu u pacientů s abnormálními výsledky jaterních testů (aspartátaminotransferáza [AST], alaninaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] nebo celkový bilirubin > pětinásobek horní hranice normálních hodnot) jsou omezené.

Vorikonazol je spojen se zvýšením hodnot jaterních testů a klinickými projevy poškození jater, jako je žloutenka, a lze jej používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze tehdy, jestliže přínos převáží možné riziko. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je nutno pečlivě sledovat potenciální lékovou toxicitu (viz bod 4.8).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost vorikonazolu u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. V současné době dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Klinické údaje pro stanovení bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu u pediatrické populace jsou omezené.

#### Způsob podání

Přípravek Voriconazole Fresenius Kabi vyžaduje rekonstituci a naředění před podáním formou intravenózní infuze. Přípravek není určen k podání formou bolusu.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

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

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

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

##### Hypersenzitivita

Předepisování přípravku Voriconazole Fresenius Kabi pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly vyžaduje opatrnost (viz též bod 4.8).

##### Délka léčby

Délka léčby intravenózní cestou nemá překročit 6 měsíců (viz bod 5.3).

##### Kardiovaskulární

Vorikonazol je spojen s prodloužením QTc intervalu. U pacientů s rizikovými faktory, jako je předchozí kardiotoxická chemoterapie, kardiomyopatie, hypokalemie a potenciálně přispívající léčivé přípravky, došlo při používání vorikonazolu ve vzácných případech ke vzniku torsade de pointes. Vorikonazol má být podáván opatrně pacientům s potenciálně proarytmickými předpoklady, jako je:

- vrozené nebo získané prodloužení QTc intervalu
- kardiomyopatie, zvláště se souběžným srdečním selháním
- sinusová bradykardie
- přítomné symptomatické arytmie
- souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval. Poruchy elektrolytů, jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie, mají být před zahájením a v průběhu léčby vorikonazolem sledovány a upraveny, je-li třeba (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, při které se hodnotil účinek jediných dávek vorikonazolu až čtyřikrát větších než obvyklá denní dávka na QTc interval. U žádného účastníka nepřekročil interval potenciálně klinicky významnou hranici 500 ms (viz bod 5.1).

##### Reakce související s infuzí

Po intravenózním podání vorikonazolu byly zaznamenány reakce související s infuzí, především návaly horka a nauzea. V závislosti na závažnosti příznaků se doporučuje zvážit možnost vysazení léčby (viz bod 4.8).

##### Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly závažné jaterní reakce (klinická hepatitida, cholestáza a fulminantní selhání jater včetně fatálních případů). Jaterní reakce se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). Přechodné jaterní reakce včetně hepatitidy a žloutenky se vyskytly u pacientů bez dalších identifikovatelných rizikových faktorů. Porucha jaterní funkce byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

##### Monitorování funkce jater

Pacienti léčení přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi musí být pečlivě monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče o takového pacienta má zahrnovat laboratorní vyšetření funkce jater (konkrétně

AST a ALT) při zahájení léčby přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi a nejméně jednou týdně v prvním měsíci léčby. Délka léčby má být co nejkratší; jestliže se ale na základě hodnocení poměru přínosů a rizik v léčbě pokračuje (viz bod 4.2), četnost kontrol lze omezit na jednou měsíčně, jestliže jaterní testy nevykazují žádné změny.

V případě výrazného zvýšení hodnot jaterních testů se přípravek Voriconazole Fresenius Kabi musí vysadit, jestliže by další používání vorikonazolu nebylo zdůvodněno lékařským posouzením rizik a přínosů léčby.

Monitorování jaterní funkce je nutné provádět u pediatrické populace i u dospělých.

#### Závažné dermatologické nežádoucí účinky

##### – Fototoxicita

Navíc byl vorikonazol uváděn v souvislosti s fototoxicitou včetně reakcí jako jsou efelides, lentigo, aktinická keratóza a pseudoporfyrie. Při současném používání fotosenzibilizujících látek (např. methotrexátu atd.) existuje potenciálně zvýšené riziko kožních reakcí/toxicity. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi 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 předcházející výskyt fototoxické reakce. Objeví-li se fototoxická reakce, má být po multidisciplinární poradě zváženo ukončení léčby přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi pokračováno tak, aby bylo možné časné detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premaligních kožních lézí nebo spinocelulárního karcinomu kůže je nutné podávání přípravku Voriconazole Fresenius Kabi ukončit (viz níže bod Dlouhodobá léčba).

##### – Závažné kožní nežádoucí účinky

Při používání vorikonazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a léková interakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Jestliže se u pacienta objeví vyrážka, je nutné ho důkladně sledovat a v případě zhoršení léze vysadit přípravek Voriconazole Fresenius Kabi.

#### Nežádoucí účinky týkající se nadledvin

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

Pacienti podstupující dlouhodobou léčbu vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě sledováni z hlediska poruchy funkce 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 více než 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik a proto má lékař vzít v úvahu nutnost omezit expozici přípravku Voriconazole Fresenius Kabi (viz bod 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 multidisciplinární poradě zváženo ukončení léčby přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi (viz bod 4.8).

#### Nežádoucí účinky na zrak

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

#### Nežádoucí účinky na funkci ledvin

U těžce nemocných pacientů léčených vorikonazolem bylo hlášeno akutní selhání ledvin. Pacienti léčení vorikonazolem pravděpodobně souběžně užívali nefrotoxické léčivé přípravky a zároveň měli onemocnění, která mohou mít za následek snížení funkce ledvin (viz bod 4.8).

#### Monitorování funkce ledvin

Pacienty je nutno sledovat z hlediska rozvoje abnormální funkce ledvin. Je nutno provádět laboratorní vyšetření, a to zejména kreatininu v séru.

#### Monitorování funkce slinivky břišní

Během léčby přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi je nutno pečlivě sledovat pacienty, zvláště dětské, s rizikovými faktory akutní pankreatitidy (např. nedávno prodělaná chemoterapie, transplantace hematopoetických kmenových buněk [HSCT]). U těchto pacientů lze zvážit sledování amylázy nebo lipázy v séru.

#### Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost u dětí do věku dvou let nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován k léčbě dětí ve věku od dvou let. V pediatriké populaci byla zjištěna vyšší četnost zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). Monitorování jaterní funkce je nutné provádět u pediatriké populace i u dospělých. U pediatriké populace ve věku od 2 do < 12 let s malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku může být perorální biologická dostupnost omezena. U těchto pacientů se doporučuje intravenózní podání vorikonazolu.

#### – Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

U pediatriké populace je vyšší četnost fototoxických reakcí. Vzhledem k tomu, že byl hlášen jejich vývoj směrem ke spinocelulárnímu karcinomu, jsou u této populace pacientů nutná přísná ochranná opatření. U dětí s výskytem mateřských znamének v podobě drobných plochých hrbolků či pih vzniklých v důsledku stárnutí kůže vlivem slunečního záření (tzv. fotoagingu) se i po ukončení léčby doporučuje vyhýbat se slunečnímu záření a navštěvovat kožního lékaře.

#### Profylaxe

V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (hepatotoxicita, závažné kožní reakce včetně fototoxicity a spinocelulárního karcinomu, těžké nebo dlouhodobé poruchy zraku a periostitida) se musí zvážit vysazení vorikonazolu a použití jiných antimykotik.

#### Fenytoin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

Při souběžném podávání fenytoinu a vorikonazolu se doporučuje pečlivě sledování koncentrací fenytoinu. Souběžného používání vorikonazolu a fenytoinu je třeba se vyvarovat v případech, kde přínos nepřevažuje nad rizikem (viz bod 4.5).

#### Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

Je-li vorikonazol podáván současně s efavirenzem, je nutno 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 QTc (viz bod 4.5). Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG.

#### Inhibitory tyrozinkinázy (substrát CYP3A4)

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

#### Rifabutin (silný induktor CYP450)

Při souběžném podávání rifabutinu a vorikonazolu se doporučuje pečlivé sledování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy). Souběžného používání vorikonazolu a rifabutinu je třeba se vyvarovat v případech, kde přínos nepřevažuje nad rizikem (viz bod 4.5).

#### Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

Je třeba se vyvarovat současného podání vorikonazolu a nízkých dávek ritonaviru (100 mg dvakrát denně), pokud není podání vorikonazolu opodstatněno hodnocením poměru rizika a přínosu pro pacienta (viz bod 4.3 a 4.5).

#### Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

Souběžné podání vorikonazolu s everolimem se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu. Nejsou dostupné dostatečné údaje, které by za této situace umožnily doporučit konkrétní dávkování (viz bod 4.5).

#### Methadon (substrát CYP3A4)

Při souběžném podání methadonu s vorikonazolem se zvyšují hladiny methadonu. Je-li proto vorikonazol podáván souběžně s methadonem, doporučuje se časté sledování z důvodu možných nežádoucích účinků a toxicity včetně prodloužení QTc intervalu. Může být zapotřebí snížit dávku methadonu (viz bod 4.5).

#### Krátkodobě působící opiáty (substráty CYP3A4)

Při souběžném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě působících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (např. sufentanil) (viz bod 4.5). Při souběžném podání alfentanilu s vorikonazolem se polčas alfentanilu čtyřnásobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii vedlo současné podání vorikonazolu s fentanylem ke zvýšení průměrné hodnoty  $AUC_{0-\infty}$  fentanylu; může být proto zapotřebí časté sledování z důvodu nežádoucích účinků spojených s opiáty (včetně delší doby sledování respirační funkce).

#### Dlouhodobě působící opiáty (substráty CYP3A4)

Při souběžném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku oxykodonu a jiných dlouhodobě působících opiátů metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4 (např. hydrokodon). Může být zapotřebí časté sledování z důvodu nežádoucích účinků spojených s opiáty (viz bod 4.5).

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

Souběžné podání perorálního vorikonazolu a perorálního flukonazolu vedlo u zdravých dobrovolníků k výraznému zvýšení hodnot  $C_{max}$  a  $AUC_{\tau}$  pro vorikonazol. Snížení dávky a/nebo četnost podání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Jestliže se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se sledovat případné nežádoucí účinky spojené s vorikonazolem (viz bod 4.5).

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 69 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 3,45 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### Cyklodextriny

Tento léčivý přípravek obsahuje 2660 mg cyklodextrinu v každé injekční lahvičce.

U pacientů se středně těžkou až těžkou renální dysfunkcí může dojít k akumulaci cyklodextrinů (viz 4.2 a 5.2).

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vorikonazol je metabolizován izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P450 a inhibuje jejich aktivitu. Inhibitory těchto izoenzymů mohou zvyšovat plazmatické koncentrace vorikonazolu, induktory je mohou snižovat. Existuje tedy možnost, že vorikonazol zvýší plazmatické koncentrace léků metabolizovaných těmito izoenzymy CYP450, zejména 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 užívali perorálně vorikonazol v dávce 200 mg dvakrát denně až do dosažení rovnovážného stavu. Výsledky studií jsou platné i pro jiné populace a způsoby podávání.

Pacientům, kteří souběžně užívají léky prodlužující QTc interval, je nutno vorikonazol podávat opatrně. V případech, kdy by vorikonazol mohl zvýšit plazmatické koncentrace látek metabolizovaných izoenzymy CYP3A4 (některá antihistaminika, chinidin, cisaprid, pimozid a ivabradin), je souběžné podávání kontraindikováno (viz níže a bod 4.3).

### Tabulka interakcí

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

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
<b>Antacida</b>		
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH v žaludku]	Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 18 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 23 %	Žádná úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol $C_{max}$ $\uparrow$ 116 % Omeprazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 280 % Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 15 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 41 %  Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být také inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků.	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje.  Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávkách 40 mg nebo vyšších se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
Ranitidin (150 mg BID) [zvyšuje pH v žaludku]	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔	Žádná úprava dávky
<b>Antiarytmika</b>		
Digoxin (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin $AUC_{\tau}$ ↔	Žádná úprava dávky
Chinidin [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace chinidinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Antibakteriální léčiva</b>		
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.
Makrolidová antibiotika  Azithromycin (500 mg QD)  Erythromycin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔  Účinek vorikonazolu na erythromycin ani na azithromycin není znám.	Žádná úprava dávky
Rifabutin [silný induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)*  300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 69 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 78 %  V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 4 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 32 %  Rifabutin $C_{max}$ ↑ 195 % Rifabutin $AUC_{\tau}$ ↑ 331 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 104 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 87 %	Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a rifabutinu. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg intravenózně BID nebo z 200 mg na 350 mg perorálně BID (ze 100 mg na 200 mg perorálně BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při souběžném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).
Rifampicin (600 mg QD) [silný induktor CYP450]	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 93 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 96 %	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Cytostatika</b>		

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
Glasdegib [substrát CYP3A4]	I když to 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).
Tretinoin [substrát CYP3A4]	I když to 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.
Inhibitory tyrosinkináz (včetně, ale nikoli pouze: axitinibu, bosutinibu, kabozantinibu, ceritinibu, kobimetinibu, dabrafenibu, dasatinibu, nilotinibu, sunitinibu, ibrutinibu, ribociklibu) [substráty CYP3A4]	I když to 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).
Venetoklax [substrát CYP3A]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace venetoklaxu.	Na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu je souběžné podávání vorikonazolu <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3). V období stabilního denního dávkování je nutné snížení dávky venetoklaxu dle pokynů v informacích pro předepisování venetoklaxu; doporučuje se pečlivé monitorování známek toxicity.
Vinka alkaloidy (včetně, ale nikoli pouze: vinkristinu a vinblastinu) [substráty CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě.	Má být zvaženo snížení dávky vinka alkaloidů.
<b>Antikoagulancia</b>		
Warfarin (30 mg v jednorázové dávce podané souběžně s vorikonazolem 300 mg BID) [substrát CYP2C9]  Jiné perorální kumariny (včetně, ale nikoli pouze: fenprokumonu, acenokumarolu) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Maximální prodloužení protrombinového času bylo přibližně na 2násobek.  I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů, což může způsobit prodloužení protrombinového času.	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
<b>Antikonvulziva</b>		

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
Karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty (včetně, ale nikoli pouze: fenobarbitalu, mefobarbitalu) [silné induktory CYP450]	I když to nebylo zkoumáno, karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty pravděpodobně významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 49 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 69 %  Fenytoin C <sub>max</sub> ↑ 67 % Fenytoin AUC <sub>τ</sub> ↑ 81 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 34 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 39 %	Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.  Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg perorálně BID (ze 100 mg na 200 mg perorálně BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2).
<b>Antidiabetika</b>		
Deriváty sulfonylurey (včetně, ale nikoli pouze: tolbutamidu, glipizidu, glyburidu) [substráty CYP2C9]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a způsobuje hypoglykémii.	Doporučuje se pečlivé monitorování glykemie. Má být zvaženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.
<b>Antimykotika</b>		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 57 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 79 % Flukonazol C <sub>max</sub> ND Flukonazol AUC <sub>τ</sub> ND	Snížení dávky a/nebo frekvence podávání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.
<b>Antihistaminika</b>		
Astemizol [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Terfenadin [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace terfenadinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Přípravky k léčbě infekce HIV</b>		

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↔ Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Žádná úprava dávky
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]  Vysoká dávka (400 mg BID)  Nízká dávka (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 66 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 82 %  Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25 % Ritonavir $AUC_{\tau}$ ↓ 13 % Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 24 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 39 %	Souběžné podávání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).  Souběžného podávání vorikonazolu a nízkých dávek ritonaviru (100 mg BID) je třeba se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika pro pacienta.
Další inhibitory HIV proteázy (včetně, ale nikoli pouze: sachinaviru, amprenaviru a nelfinaviru)* [substráty a inhibitory CYP3A4]	Nebylo klinicky zkoumáno. Studie <i>in vitro</i> ukazují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a že metabolismus vorikonazolu může být také inhibován inhibitory HIV proteázy.	Doporučuje se pečlivé monitorování jakéhokoli výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti a může být nezbytná úprava dávky.
Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI)) [induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]  Efavirenz 400 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID*  Efavirenz 300 mg QD, podávaný souběžně s vorikonazolem 400 mg BID*	Efavirenz $C_{max}$ ↑ 38 % Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 44 % Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 61 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 77 %  Ve srovnání s efavirenzem 600 mg QD Efavirenz $C_{max}$ ↔ Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 17 %  Ve srovnání s vorikonazolem 200 mg BID Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 23 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 7 %	Podání vorikonazolu ve standardních dávkách a efavirenzu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).  Vorikonazol lze podávat souběžně s efavirenzem, jestliže se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg BID a dávka efavirenzu se sníží na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem se má efavirenz podávat opět v původní dávce (viz body 4.2 a 4.4).

<b>Léčivý přípravek</b>	<b>Interakce změny geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se souběžného podání</b>
Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (včetně, ale nikoli pouze: delavirdinu, nevirapinu)* [substráty, inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450]	Nebylo klinicky zkoumáno. Studie <i>in vitro</i> ukazují, že NNRTI mohou inhibovat metabolismus vorikonazolu a vorikonazol může inhibovat metabolismus NNRTI. Poznatky o účinku efavirenzu na vorikonazol naznačují, že NNRTI může indukovat metabolismus vorikonazolu.	Doporučuje se pečlivé monitorování jakéhokoli výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti a může být nezbytná úprava dávky.
<b>Antipsychotika</b>		
Lurasidon [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Pimozid [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Antivirotika</b>		
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 39 % Vorikonazol AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44 % Vorikonazol C <sub>12</sub> ↓ 51 %	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu a letermoviru nelze vyhnout, je třeba sledovat případnou ztrátu účinnosti vorikonazolu.
<b>Benzodiazepiny</b>		
[substráty CYP3A4]  Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce)  Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce)  Jiné benzodiazepiny (včetně, ale nikoli pouze: triazolamu, alprazolamu)	V nezávislé publikované studii: Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7násobek  V nezávislé publikované studii: Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8násobek Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3násobek  I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 a vede k prodlouženému sedativnímu účinku.	Má být zváženo snížení dávky benzodiazepinů.
<b>Přípravky působící na kardiovaskulární systém</b>		
Ivabradin [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace ivabradinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Potenciátory transmembránového regulátoru vodivosti u cystické fibrózy</b>		

<b>Léčivý přípravek</b>	<b>Interakce změny geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se souběžného podání</b>
Ivakaftor [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ivakaftoru s rizikem zvýšení výskytu nežádoucích účinků.	Doporučuje se snížení dávky ivakaftoru.
<b>Deriváty námelových alkaloidů</b>		
Námelové alkaloidy (včetně, ale nikoli pouze: ergotaminu a dihydroergotaminu) [substráty CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace námelových alkaloidů a vede k ergotismu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Přípravky ovlivňující motilitu gastrointestinálního traktu</b>		
Cisaprid [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace cisapridu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsade de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Rostlinné léčivé přípravky</b>		
Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (souběžně podávaná s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Vorikonazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59 %	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Imunosupresiva</b>		

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
<p>[<i>substráty CYP3A4</i>]</p> <p>Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledviny užívajících dlouhodobě cyklosporin)</p>	<p>Cyklosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % Cyklosporin <math>AUC_t</math> ↑ 70 %</p>	<p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyklosporinem se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pečlivě monitorovat hladinu cyklosporinu. Zvýšené hladiny cyklosporinu jsou spojeny s nefrotoxicitou. Při ukončení léčby vorikonazolem se musí hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovat a dávku podle potřeby zvýšit.</p>
<p>Everolimus [<i>také substrát P-gp</i>]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu.</p>	<p>Souběžné podávání vorikonazolu a everolimu se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4).</p>
<p>Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávislé publikované studii: Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6násobek Sirolimus <math>AUC_{0-∞}</math> 11násobek</p>	<p>Souběžné podávání vorikonazolu a sirolimu je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).</p>
<p>Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)</p>	<p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % Takrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221 %</p>	<p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených takrolimem se doporučuje snížit dávku takrolimu na třetinu původní dávky a pečlivě monitorovat hladinu takrolimu. Zvýšené hladiny takrolimu jsou spojeny s nefrotoxicitou. <u>Při ukončení léčby vorikonazolem se musí hladiny takrolimu pečlivě monitorovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p>
<p>Kyselina mykofenolová (1 g v jednorázové dávce) [<i>substrát UDP-glukuronyltransferázy</i>]</p>	<p>Kyselina mykofenolová <math>C_{max}</math> ↔ Kyselina mykofenolová <math>AUC_t</math> ↔</p>	<p>Žádná úprava dávky</p>
<p><b>Hypolipidemia/inhibitory HMG-CoA reductázy</b></p>		
<p>Statiny (např. lovastatin) [<i>substráty CYP3A4</i>]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace statinů metabolizovaných cestou CYP3A4 a mohl by vést k rhabdomyolýze.</p>	<p>Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu a statinů metabolizovaných cestou CYP3A4 nelze vyhnout, má se zvážit snížení dávky statinu.</p>
<p><b>Selektivní nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MR)</b></p>		
<p>Finerenon [<i>substrát CYP3A4</i>]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace finerenonu.</p>	<p><b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)</p>
<p><b>Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)</b></p>		

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
[ <i>substráty CYP2C9</i> ]  Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce)  Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	S-ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %  Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Může být nutné snížení dávky NSAID.
<b>Opioidy</b>		
Dlouhodobě účinkující opiáty [ <i>substráty CYP3A4</i> ]  Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Oxykodon $C_{max}$ ↑ 1,7násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6násobek	Má se zvážit snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodonu). Může být nutné časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opiáty.
Methadon (32–100 mg QD) [ <i>substrát CYP3A4</i> ]	R-methadon (aktivní) $C_{max}$ ↑ 31 % R-methadon (aktivní) $AUC_{\tau}$ ↑ 47 % S-methadon $C_{max}$ ↑ 65 % S-methadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103 %	Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení intervalu QTc. Může být nutné snížení dávky methadonu.
Krátkodobě účinkující opiáty [ <i>substráty CYP3A4</i> ]  Alfentanil (20 µg/kg v jednorázové dávce se souběžně podaným naloxonem)  Fentanyl (5 µg/kg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6násobek  V nezávislé publikované studii: Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34násobek	Má se zvážit snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanilu). Doporučuje se rozšířené a časté monitorování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s opiáty.
<b>Antagonisté opioidních receptorů</b>		
Naloxegol [ <i>substrát CYP3A4</i> ]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace naloxegolu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Perorální kontraceptiva</b>		
Perorální kontraceptiva* [ <i>substrát CYP3A4; inhibitor CYP2C19</i> ] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol $C_{max}$ ↑ 36 % Ethinylestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61 % Norethisteron $C_{max}$ ↑ 15 % Norethisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53 % Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 14 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46 %	Kromě monitorování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje monitorování nežádoucích účinků souvisejících s perorálními kontraceptivy.
<b>Steroidy</b>		

Léčivý přípravek	Interakce změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se souběžného podání
Kortikosteroidy  Prednisolon (60 mg v jednorázové dávce) [substrát CYP3A4]	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Žádná úprava dávky.  Pacienti dlouhodobě léčení vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě monitorováni z hlediska poruchy funkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).
<b>Antagonisté vasopresinových receptorů</b>		
Tolvaptan [substrát CYP3A]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace tolvaptanu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

O použití vorikonazolu během těhotenství není k dispozici dostatek informací. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka stále není známo.

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

##### Ženy ve fertilním věku

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

Studie na zvířatech nebylo neprokázáno žádné zhoršení fertility u samic a samců potkanů (viz bod 5.3).

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

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 2 000 subjektů (včetně 1 603 dospělých pacientů v terapeutických studiích) a navíc 270 dospělých pacientů ve studiích profylaxe. To představuje heterogenní populaci zahrnující pacienty

s hematologickými malignitami, pacienty infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykózami, pacienty bez neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly poruchy zraku, horečka, vyrážka, zvracení, nevolnost, průjem, bolest hlavy, periferní edém, abnormální výsledky jaterního testu, dechová 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.

#### Shrnutí nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Většina studií byla otevřených, a proto následující tabulka uvádí souhrn všech nežádoucích účinků a jejich frekvencí v kategoriích u 1,873 dospělých ze sdružených terapeutických (1,603) a profylaktických (270) studií, rozdělených podle jednotlivých orgánových systémů.

Četnost je vymezena takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené u subjektů používajících vorikonazol:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Méně časté <math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Vzácné <math>\geq 1/10\,000</math> až <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
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 <sup>1</sup> , pancytopenie, trombocytopenie <sup>2</sup> , leukopenie, anémie	selhání kostní křene, lymfadenopatie, eozinofilie	diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			insuficience kůry nadledvin, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	periferní edém	hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			
Psychiatrické poruchy		deprese, halucinace, úzkost, nespavost, neklid, stavy zmatenosti			

Poruchy nervového systému	bolest hlavy	křeče, synkopa, třes, hypertonie <sup>3</sup> , parestesie, somnolence, závrat'	otok mozku, encefalopatie <sup>4</sup> , extrapyramidová porucha <sup>5</sup> , periferní neuropatie, ataxie, hypostesie, dysgeuzie	Hepatální encefopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	poškození zraku <sup>6</sup>	retinální krvácení	porucha optického nervu <sup>7</sup> , papilodém <sup>8</sup> , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	atrofie optického nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	ventrikulární fibrilace, ventrikulární extrasystoly, ventrikulární tachykardie, prodloužení QT intervalu na EKG, supraventrikulární tachykardie	torsade de pointes, úplná atrioventrikulární blokáda, blokáda Tawarova raménka, nodální rytmus	
Cévní poruchy		hypotenze, flebitida	tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dechová tíseň <sup>9</sup>	syndrom akutní dechové tísně, otok plic			
Gastrointestinální poruchy	Průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea,	cheilitida, dyspepsie, zácpa, zánět dásní	peritonitida, pankreatitida, otok jazyka, duodenitida, gastroenteritida, glositida		
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální funkční jaterní test	žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida <sup>10</sup>	selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>8</sup> , purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	toxická epidermální nekrolýza <sup>8</sup> , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, aktinická keratóza*,	kožní lupus erythematodes*, ephelides*, lentigo*

				pseudoporphyria multiformní erytém, psoriáza, polékový exantém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	artritida, periostitida*,**		
Poruchy ledvin a močových cest		akutní selhání ledvin, hematurie	renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	bolest na hrudi, otok obličeje <sup>11</sup> , astenie, zimnice	reakce v místě infuze, onemocnění podobné chřipce		
Vyšetření		zvýšená hladina kreatininu v krvi	zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

\* Nežádoucí účinky byly zjištěny až po uvedení přípravku na trh.

\*\* Kategorie četnosti je založena na observační studii využívající reálná data ze sekundárních zdrojů dat ve Švédsku.

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

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

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

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

<sup>5</sup> Včetně akatizie a parkinsonismu.

<sup>6</sup> Viz "zrakové postižení", odstavec v bodě 4.8.

<sup>7</sup> Na trhu byla hlášena porucha očního nervu. Viz. bod 4.4.

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

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

<sup>10</sup> Zahrnuje poranění jater drogami, toxickou hepatitidu, hepatocelulární zranění a hepatotoxicitu.

<sup>11</sup> Zahrnuje periorbitální edém, edém rtů a ústní otok.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Poruchy zraku*

V klinických studiích byly poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění, fotofobie, chloropsie, achromatsie, barvosleposti, cyanopsie, poruchy zraku, halo vidění, šerosleposti, oscillopsie, fotopsie, jiskřící skotomie, snížení zrakové ostrosti, vizuální jasnosti, defekt zorného pole, sklivcové vločky a xantopsie) při užívání vorikonazolu velmi časté. Jednalo se o přechodné a plně reverzibilní poruchy zraku, z nichž většina odezněla do 60 minut, a nebylo zjištěno dlouhodobé klinicky významné působení na zrak. Při opakování dávek vorikonazolu bylo prokázáno zmírnění. Poruchy zraku byly obvykle mírně závažné, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly spojeny s dlouhodobými důsledky. Poruchy zraku mohou být spojeny s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

Mechanismus účinku není znám, i když místem účinku je nejspíše sítnice. Ve studii se zdravými dobrovolníky, která hodnotila účinky vorikonazolu na funkci sítnice, způsobil vorikonazol snížení amplitudy vlny elektoretinogramu (ERG). Při ERG se měří elektrické proudy v sítnici. Během 29 dnů léčby změny ERG nepostupovaly a po vysazení vorikonazolu byly plně reverzibilní.

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

#### *Dermatologické reakce*

V klinických studiích se dermatologické reakce vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi často, jednalo se ale o pacienty se závažným základním onemocněním, kteří souběžně užívali více léčivých přípravků. Většina případů vyrážky měla mírnou až střední intenzitu. U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k závažným kožním nežádoucím účinkům (SCAR), včetně Stevensonova-Johnsonova syndromu (SJS) (méně často), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (vzácně), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

Jestliže se u pacienta objeví vyrážka, je nutno jej pečlivě sledovat a v případě progresu léze vorikonazol vysadit. Byly popsány fotosenzitivní reakce jako efelida, lentigo a aktinická keratóza, a to zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

U pacientů dlouhodobě používajících vorikonazol byly hlášeny případy spinocelulární karcinomu (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby); mechanismus účinku nebyl stanoven (viz bod 4.4)

#### *Jaterní testy*

Výskyt aminotransferáz stoupá > 3 x ULN (ne nutně obsahuje nežádoucí příhodu) došlo během programu klinických hodnocení vorikonazolu celkem u 18 % (319/1 768) u dospělých a 25,8 % (73/283) u pediatrické populace, kteří dostávali vorikonazol, při hromadných terapeutických a profylaktických vyšetřeních. Abnormální výsledky jaterních testů mohou být spojeny s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami. Většina abnormálních výsledků jaterních testů vymizela během léčby bez úpravy dávky nebo po úpravě dávky včetně ukončení léčby. Vorikonazol byl spojován s případy závažné jaterní toxicity u pacientů s dalším závažným základním onemocněním. K nim patří žloutenka a hepatitida a selhání jater vedoucího k úmrtí (viz bod 4.4).

#### *Reakce související s infuzí*

Během infuze intravenózního vorikonazolu u zdravých dobrovolníků se vyskytly anafylaktoidní reakce včetně návalů horka, horečky, pocení, tachykardie, sevřeného hrudníku, dušnosti, mdloby, nauzey, kopřivky a vyrážky. Příznaky se objevily okamžitě po zahájení infuze (viz bod 4.4).

#### *Profylaxe*

V otevřené, srovnávací, multicentrické studii srovnávající vorikonazol a itrakonazol jako primární profylaxi u dospělých a dospívajících příjemců alogenních HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné mykózy bylo hlášeno trvalé vysazení vorikonazolu v důsledku nežádoucích účinků u 39,3 % subjektů ve srovnání s 39,6 % subjektů v rameni s itrakonazolem. Jaterní nežádoucí účinky spojené s léčbou vedly k trvalému vysazení hodnoceného léčivého přípravku u 50 subjektů (21,4 %) léčených vorikonazolem a u 18 subjektů (7,1 %) léčených itrakonazolem.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost vorikonazolu byla hodnocena u 288 dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kteří dostali vorikonazol při profylaktických (183) a terapeutických (115) v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla hodnocena u 158 dalších dětských pacientů ve věku 2–12 let v programech užití ze soucitu. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci byl podobný jako u dospělých. Nicméně trend k vyšší frekvenci zvýšených jaterních enzymů, byl hlášen v klinických studiích jako nežádoucí příhoda, a byl pozorován u dětských pacientů ve srovnání s dospělými (14,2 % transamináz vzrostly v pediatrii ve srovnání s 5,3 % u dospělých). Podle poregistračních údajů by u dětských pacientů mohl být vyšší výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) než u dospělých. U 22 pacientů mladších 2 let, kteří používali vorikonazol v rámci specifického léčebného programu, byly hlášeny následující nežádoucí účinky (u kterých nelze vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (1), zvýšení hladiny jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a papilodém (1). U dětských pacientů byla po registraci přípravku hlášena pankreatitida.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

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

## 4.9 Předávkování

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

Není známé žádné antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Intravenózní vehikulum hydroxypropylbetadex je hemodialyzováno 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. Primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14-lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14-methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může odpovídat za antimykotický účinek vorikonazolu. Vorikonazol vykazuje vyšší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 u hub než vůči různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

V 10 terapeutických studiích byl medián průměrných a maximálních plazmatických koncentrací u jednotlivých subjektů ve všech studiích 2 425 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 1 193 až 4 380 ng/ml), resp. 3 742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2 027 až 6 302 ng/ml). Pozitivní souvislost mezi středními, maximálními nebo minimálními plazmatickými koncentracemi vorikonazolu a účinností nebyla v terapeutických studiích zjištěna a ve studiích profylaxe nebyl tento vztah hodnocen.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

*In vitro* vorikonazol vykazuje širokospektrou antimykotickou aktivitu s antimykotickou účinností vůči druhům *Candida* (včetně *C. krusei* rezistentní vůči flukonazolu a rezistentním kmenům *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicidní účinnost vůči všem testovaným druhům rodu *Aspergillus*. Vorikonazol dále vykazuje *in vitro* fungicidní aktivitu vůči méně častým mykotickým patogenům včetně takových, jako je

*Scedosporium* nebo *Fusarium*, jejichž citlivost je vůči současně používaným antimykotickým přípravkům omezená.

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

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

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

Byla prokázána *in vitro* aktivita patogenním druhům *Curvularia* a *Sporothrix*, ale klinický význam není znám.

#### Hraniční hodnoty

Před zahájením léčby je nutno získat vzorky pro mykotickou kultivaci a další důležitá laboratorní vyšetření (sérologická, histopatologická), aby bylo možno izolovat a identifikovat příčinné mikroorganismy. Léčbu lze zahájit ještě před tím, než budou 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.

*In vitro* aktivita vorikonazolu vůči druhům *Candida* ale přesto není stejná. Konkrétně u *C. glabrata* jsou hodnoty MIC vorikonazolu u izolátů rezistentních vůči flukonazolu vyšší než hodnoty u izolátů citlivých na flukonazol. Z tohoto důvodu má být vždy kladen důraz na druhové určení kandid. Jestliže je testování citlivosti na antimykotika dostupné, mohou být výsledky MIC interpretovány na základě hraničních hodnot stanovených Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

#### Hraniční hodnoty EUCAST

	Hraniční hodnota MIC (mg/l)			Komentář k I (citlivé, zvýšená expozice)
	≤ S (citlivé, normální expozice)	> R (rezistentní)	ATU	
<b>Druhy kandidy<sup>1</sup></b>				4 mg/kg i.v. 2 x denně
<i>Candida albicans</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	nejsou stanoveny		-	
<i>Candida krusei</i>	nejsou stanoveny		-	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>3</sup>	nejsou stanoveny		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	nejsou stanoveny		-	

<i>jiné druhy Candida</i>	nejsou stanoveny		
<b>Druhy <i>aspergillus</i><sup>5</sup></b>			
<i>A. flavus</i> <sup>6</sup>	nejsou stanoveny		-
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 <sup>7</sup>
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 <sup>7</sup>
<i>A. niger</i> <sup>6</sup>	nejsou stanoveny		-
<i>A. terreus</i> <sup>6</sup>	nejsou stanoveny		-
<i>jiné druhy</i> <sup>8</sup>	nejsou stanoveny		-
<p><sup>1</sup> Je zavedena kategorie I, která ukazuje že zvýšená expozice získaná i.v. dávkováním je dostatečná (potenciálně potvrzená TDM). Není k dispozici dostatek informací pro odpověď vorikonazolu na infekce způsobené izoláty <i>Candidy</i> s vyššími hraničními hodnotami MIC.</p> <p><sup>2</sup> Kmeny s hodnotami MIC vyššími než hraniční hodnoty S/I jsou vzácné nebo dosud nebyly stanoveny. Identifikace a stanovení citlivosti těchto izolátů je nutno zopakovat, a pokud se výsledky potvrdí, izoláty se odešlou do referenční laboratoře. Dokud neexistují důkazy o klinické odpovědi na potvrzené izoláty s MIC nad aktuálním hraniční hodnotou rezistence, mají být hlášeny jako rezistentní. Klinická odpověď 76 % byla dosažena u infekcí způsobených druhy uvedenými níže, kdy MIC byly nižší nebo rovny epidemiologickým limitům. Populace divokého typu <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. parapsilosis</i> a <i>C. tropicalis</i> jsou proto považovány za citlivé.</p> <p><sup>3</sup> ECOFF pro tyto druhy jsou obecně vyšší než pro <i>C. albicans</i>.</p> <p><sup>4</sup> Hraniční hodnoty, které nejsou spojeny s druhem, byly stanoveny na základě PK/PD dat a jsou nezávislé na distribuci MIC konkrétních druhů <i>Candid</i>. Používají se pouze pro organismy, které nemají specifické hraniční hodnoty.</p> <p><sup>5</sup> U pacientů léčených pro plísnivou infekci se doporučuje sledovat minimální koncentrace azolu.</p> <p><sup>6</sup> ECOFF pro tyto druhy jsou obecně jedno dvojnásobné ředění vyšší než pro <i>A. fumigatus</i>.</p> <p><sup>7</sup> Označeno jako R s následující poznámkou: „V některých klinických studiích (formy neinvazivních infekcí) lze použít vorikonazol za předpokladu, že je zajištěna dostatečná expozice“.</p> <p><sup>8</sup> Hraniční hodnoty pro jiné druhy nebyly stanoveny.</p>			

### Klinické zkušenosti

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

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

Vorikonazol má *in vitro* fungicidní účinnost vůči druhům *Aspergillus*. Účinnost vorikonazolu a míra přežití ve srovnání s klasickým amfotericinem B v primární léčbě akutní invazivní aspergilózy byly prokázány v otevřené, randomizované, multicentrické studii se 277 pacienty s poruchou imunity léčenými po dobu 12 týdnů. Vorikonazol byl podáván intravenózně v režimu s nasycovací dávkou 6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin a následnou udržovací dávkou 4 mg/kg každých 12 hodin po dobu minimálně 7 dnů. Pacient mohl být poté převeden na perorální formu v dávce 200 mg každých 12 hodin. Medián délky léčby intravenózním vorikonazolem byl 10 dnů (rozmezí od 2 do 85 dnů). Medián délky léčby perorálním vorikonazolem následující po intravenózní léčbě byl 76 dnů (rozmezí od 2 do 232 dnů).

Uspokojivá celková odpověď (úplné nebo částečné vymizení všech příznaků a projevů spojených s onemocněním, abnormálních výsledků výchozích radiografických / bronchoskopických vyšetření) byla zjištěna u 53 % pacientů léčených vorikonazolem ve srovnání se 31 % pacientů léčených komparátorem. Míra přežití v délce 84 dnů pro vorikonazol byla statisticky významně vyšší než u komparátoru a u vorikonazolu byl prokázán klinicky i statisticky významný přínos z hlediska času do úmrtí a času do vysazení z důvodu toxicity.

Studie potvrdila výsledky dřívější prospektivní studie, kde byl zjištěn pozitivní výsledek u subjektů s rizikovými faktory pro špatnou prognózu zahrnujícími reakci štetu proti hostiteli, a hlavně infekce mozku (za normálních okolností spojených s téměř 100% mortalitou).

Obě studie zahrnovaly aspergilózu mozku, vedlejších nosních dutin, plic a diseminovanou formu aspergilózy u pacientů po transplantaci kostní dřeně a solidních orgánů, s hematologickými malignitami, karcinomem a AIDS.

### Kandidemie u pacientů bez neutropenie

Účinnost vorikonazolu ve srovnání s režimem amfotericinu B a následně flukonazolu v primární léčbě kandidemie byla prokázána v otevřené srovnávací studii. Do studie bylo zařazeno 370 pacientů bez neutropenie (starších 12 let) s prokázanou kandidemií; 248 z nich bylo léčeno vorikonazolem. U 9 pacientů ze skupiny léčené vorikonazolem a u 5 pacientů ze skupiny léčené amfotericinem B a následně flukonazolem byla mykologicky prokázána infekce hlubokých tkání. Pacienti se selháním ledvin byli ze studie vyloučeni. Medián délky léčby byl 15 dnů v obou léčebných ramenech. V primární analýze byla úspěšná odpověď, kterou zaslepeným způsobem ve vztahu k hodnocenému léčivému přípravku hodnotila komise pro kontrolu studijních dat, definována jako vyléčení / zlepšení všech klinických projevů a příznaků infekce spolu s eradikací kandid z krve a infikovaných hlubokých tkání 12 týdnů od konce léčby. Pacienti, u kterých nebylo 12 týdnů od konce léčby provedeno vyhodnocení, byli považováni za selhání. Analýza prokázala úspěšnou odpověď u 41 % pacientů z obou léčebných ramen.

Sekundární analýza, která vycházela z hodnocení komise pro kontrolu studijních dat v posledním hodnotitelném časovém okamžiku (na konci léčby nebo 2, 6 nebo 12 týdnů od konce léčby), prokázala úspěšnou odpověď u 65 % pacientů ze skupiny s vorikonazolem a u 71 % pacientů ze skupiny s amfotericinem B a následně flukonazolem. Následující tabulka uvádí hodnocení míry úspěšnosti provedené zkoušejícími lékaři v jednotlivých časových okamžicích.

<u>Časový okamžik</u>	<u>Vorikonazol</u> <u>(n=248)</u>	<u>Amfotericin B</u> <u>→ flukonazol</u> <u>(n=122)</u>
<i>Na konci léčby</i>	<i>178 (72%)</i>	<i>88 (72%)</i>
<i>2 týdny od konce léčby</i>	<i>125 (50%)</i>	<i>62 (51%)</i>
<i>6 týdnů od konce léčby</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>55 (45%)</i>
<i>12 týdnů od konce léčby</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>51 (42%)</i>

### Těžké refrakterní infekce způsobené kandidami

Studie zahrnovala 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi způsobenými kandidami (včetně kandidemie, diseminované kandidózy a dalších druhů invazivní kandidózy) po neúčinné předchozí antimykotické léčbě zvláště flukonazolem. Úspěšná odpověď byla zjištěna u 24 pacientů (u 15 pacientů úplná, u 9 pacientů částečná odpověď). U druhů rezistentních na flukonazol jiných než *C. albicans* byla zjištěna úspěšná odpověď u 3/3 infekcí *C. krusei* (úplná odpověď) a u 6/8 infekcí *C. glabrata* (5 úplných odpovědí, 1 částečná odpověď). Data o klinické účinnosti byla podepřena daty o omezené citlivosti.

### Infekce způsobené druhy *Scedosporium* a *Fusarium*

U vorikonazolu byla prokázána účinnost vůči následujícím vzácným mykotickým patogenům:

**Druhy *Scedosporium*:** Úspěšná odpověď na léčbu vorikonazolem byla zjištěna 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 způsobenou *S. prolificans*. Úspěšná odpověď byla dále zjištěna u 1 ze 3 pacientů s infekcemi způsobenými více než jedním mikroorganismem včetně druhů *Scedosporium*.

**Druhy *Fusarium*:** 7 (3 úplné, 4 částečné odpovědi) ze 17 pacientů bylo úspěšně léčeno vorikonazolem. 3 z těchto 7 pacientů měli oční infekci, 1 měl infekci vedlejších nosních dutin a 3 měli diseminovanou infekci. Další 4 pacienti s fusariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; výsledek léčby byl úspěšný u 2 z nich.

Většina pacientů léčených vorikonazolem kvůli výše uvedeným vzácným infekcím předchozí antimykotickou léčbu nesnášela nebo byla vůči ní refrakterní.

### Primární profylaxe invazivních mykóz - účinnost u příjemců HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné invazivní mykózy

Vorikonazol byl srovnáván s itraconazolem jako primární profylaxe v otevřené, srovnávací, multicentrické studii dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané či

pravděpodobné invazivní mykózy. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaktickém užívání hodnoceného léčivého přípravku po dobu 100 dní po HSCT (bez přerušení na dobu > 14 dní) a přežití bez prokázané nebo pravděpodobné invazivní mykózy po dobu 180 dní po HSCT. Modified intent-to-treat (MITT) populace zahrnovala 465 příjemců alogenního HSCT; 45 % pacientů mělo AML. 58 % všech pacientů absolvovalo myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným léčivým přípravkem byla zahájena ihned po HSCT: 224 pacientů užívalo vorikonazol a 241 pacientů užívalo itrakonazol. Medián délky profylaxe hodnoceným léčivým přípravkem u populace MITT byl 96 dní u vorikonazolu a 68 dní u itrakonazolu.

Následující tabulka uvádí míry úspěšnosti a další sekundární cíle studie:

Cíle studie	Vorikonazol n=224	Itrakonazol n=241	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)	Hodnota p
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**
Nejméně 100 dnů profylaxe hodnoceným lékem	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %; 23,5 %)	0,0015
Přežití do dne 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %; 7,4 %)	0,9107
Vznik prokázané nebo pravděpodobné invazivní	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %; 1,6 %)	0,5390
Vznik prokázané nebo pravděpodobné invazivní	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	0,4589
Vznik prokázané nebo pravděpodobné invazivní	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %; 0,2 %)	0,0813

\* Primární cíl studie

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

Následující tabulka uvádí míru vzniku průlomových invazivních mykóz do dne 180 a primární cíl studie, tj. úspěch ke dni 180, u pacientů s AML a myeloablativními přípravnými režimy:

#### AML

Cíle studie	Vorikonazol (n=98)	Itrakonazol (n=109)	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)
Průlomová invazivní mykóza ke dni 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %)**
Úspěch ke dni 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)***

\* Primární cíl studie

\*\* Noninferiorita je prokázána při použití hladiny 5 %

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

#### Myeloablativní přípravné režimy

Cíle studie	Vorikonazol (n=125)	Itrakonazol (n=143)	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)
Průlomová invazivní mykóza ke dni 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5% (-3,7 %; 2,7 %)**
Úspěch ke dni 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1% (8,5 %; 31,7 %)***

\* Primární cíl studie

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

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

Sekundární profylaxe invazivních mykóz - účinnost u příjemců HSCT s předchozí prokázanou či

### pravděpodobnou invazivní mykózou

Vorikonazol byl hodnocen jako sekundární profylaxe v otevřené, nesrovnávací, multicentrické studii dospělých příjemců alogenního HSCTs předchozí prokázanou či pravděpodobnou invazivní mykózou. Primárním cílovým parametrem studie byla míra výskytu prokázané a pravděpodobné invazivní mykózy během prvního roku po HSCT. Populace MITT zahrnovala 40 pacientů s předchozí invazivní mykózou, z nichž 31 mělo aspergilózu, 5 kandidózu a 4 jiný druh invazivní mykózy. Medián délky profylaxe hodnoceným léčivým přípravkem u populace MITT byl 95,5 dní.

Během prvního roku po HSCT došlo ke vzniku prokázané či pravděpodobné invazivní mykózy u 7,5 % (3/40) pacientů: 1 případ kandidemie, 1 případ scedosporiízy (v obou případech se jednalo o relaps předchozí invazivní mykózy) a 1 případ zygomykózy. Míra přežití ke dni 180 byla 80,0 % (32/40) a míra přežití po 1 roce byla 70,0 % (28/40).

### Délka léčby

U 705 pacientů trvala léčba vorikonazolem déle než 12 týdnů a 164 pacientů používalo vorikonazol déle než 6 měsíců.

### Pediatrická populace

Ve dvou prospektivních otevřených nekomparativních multicentrických klinických hodnoceních bylo vorikonazolem léčeno 53 dětských pacientů ve věku od 2 do < 18 let. Jedna studie zahrnovala 31 pacientů s možnou, prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózou (IA), z nichž 14 s IA prokázanou nebo pravděpodobnou bylo zařazeno do MITT analýz účinnosti. Druhá studie zahrnovala 22 pacientů s invazivní kandidózou včetně kandidemie (ICC) a ezofageální kandidózou (EC) vyžadující buď primární, nebo záchrannou léčbu, z nichž 17 bylo zahrnuto do MITT analýz účinnosti. U pacientů s IA činila celková míra globální odpovědi v 6 týdnech 64,3 % (9/14), míra 26 globální odpovědi u dětí ve věku od 2 do < 12 let činila 40 % (2/5) a u dětí ve věku od 12 do < 18 let 77,8 % (7/9). U pacientů s ICC činila míra globální odpovědi při EOT 85,7 % (6/7) a u pacientů s EC činila míra globální odpovědi při EOT 70 % (7/10). Celková míra odpovědi (ICC a EC dohromady) činila 88,9 % (8/9) u dětí ve věku od 2 do < 12 let a 62,5 % (5/8) u dětí ve věku od 12 do < 18 let.

### Klinické studie hodnotící QTc interval

Ke zhodnocení účinku na QTc interval u zdravých dobrovolníků byla provedena placebem kontrolovaná, randomizovaná, zkřížená studie jednorázového podání tří perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Průměrné maximální prodloužení QTc po úpravě o placebo po dávkách 800, 1 200 a 1 600 mg vorikonazolu bylo 5,1; 4,8 a 8,2 ms a po dávkách 800 mg ketokonazolu 7 ms. U žádného subjektu v žádné skupině nedošlo k prodloužení QTc o  $\geq 60$  ms oproti výchozí hodnotě. U žádného účastníka nepřekročil interval potenciálně klinicky významnou hranici 500 ms.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Obecné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vorikonazolu byla hodnocena u zdravých subjektů, zvláštních populací a pacientů. Při perorálním podávání 200 mg nebo 300 mg dvakrát denně po dobu 14 dní pacientům s rizikem aspergilózy (především pacientům s maligními novotvory lymfatické nebo hematopoetické tkáně) byly zjištěné farmakokinetické vlastnosti rychlé a soustavné absorpce, hromadění a nelineární farmakokinetika ve shodě s vlastnostmi zjištěnými u zdravých subjektů.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineární v důsledku nasycení metabolismu vorikonazolu. Se zvyšováním dávky lze pozorovat větší než úměrné zvýšení expozice. Odhaduje se, že zvyšování perorální dávky z 200 mg dvakrát denně na 300 mg dvakrát denně vede v průměru ke 2,5násobnému zvýšení expozice (AUC<sub>τ</sub>). Perorální udržovací dávkou 200 mg (nebo 100 mg u pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako u intravenózní dávky 3 mg/kg. Perorální udržovací dávkou 300 mg (nebo 150 mg u pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg) se dosáhne podobné expozice jako u intravenózní dávky 4 mg/kg. Při použití doporučených režimů nasycovacích intravenózních nebo perorálních dávek se plazmatických koncentrací blízkých rovnovážnému stavu dosáhne během prvních

24 hodin od podání. Bez nasycovací dávky dochází při podávání dávky dvakrát denně k hromadění; rovnovážného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny subjektů dosáhne v den 6.

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

#### Absorpce

Po perorálním se vorikonazol rychle a téměř úplně absorbuje; maximálních plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) je dosaženo během 1 až 2 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost vorikonazolu po perorálním podání se odhaduje na 96 %. Při podávání opakovaných dávek vorikonazolu spolu s tučným jídlem se hodnoty  $C_{max}$  sníží o 34 % a hodnoty  $AUC_{\tau}$  o 24 %. Absorpce vorikonazolu není ovlivněna změnami pH žaludku.

#### Distribuce

Distribuční objem při rovnovážném stavu vorikonazolu se odhaduje na 4,6 l/kg, což svědčí o rozsáhlé distribuci do tkání. Odhaduje se, že vazba na bílkoviny v plazmě dosahuje 58 %.

Ve vzorcích mozkomíšního moku 8 pacientů ve specifickém léčebném programu byly u všech pacientů zjištěny měřitelné koncentrace vorikonazolu.

#### Biotransformace

*In vitro* studie prokázaly, že vorikonazol se biotransformuje izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 jaterního cytochromu P450.

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

*In vivo* studie prokázaly, že se na metabolismu vorikonazolu významnou měrou podílí CYP2C19. Tento enzym vykazuje genetický polymorfismus. Například u 15 až 20 % asijské populace lze očekávat slabou metabolizaci vorikonazolu. U bělochů a černochů dosahuje prevalence jedinců se slabým metabolizmem vorikonazolu 3 až 5 %. Studie provedené se zdravými bělochy a Japonci prokázaly, že expozice vorikonazolu ( $AUC_{\tau}$ ) je u jedinců se slabým metabolizmem vorikonazolu průměrně 4x vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolizmem. Heterozygotní subjekty s extenzivním metabolizmem vykazují v průměru 2x vyšší expozici vorikonazolu než homozygotní protějšky s extenzivním metabolizmem.

Hlavním metabolitem vorikonazolu je N-oxid, který představuje 72 % cirkulujících radioaktivně značených metabolitů v plazmě. Jedná se o metabolit s minimální antimykotickou aktivitou, který nepřispívá k celkové účinnosti vorikonazolu.

#### Eliminace

Vorikonazol se vylučuje prostřednictvím jaterního metabolismu; méně než 2 % dávky se vylučuje v nezměněné podobě močí.

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

Terminální poločas vorikonazolu závisí na dávce a při perorální dávce 200 mg činí přibližně 6 hodin. Vzhledem k nelineární farmakokinetice není terminální poločas užitečným prediktorem hromadění nebo 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 hodnota  $AUC_{\tau}$  o 113 % vyšší než u zdravých mladých mužů (věk 18 až 45 let). Ve stejné studii nebyly

zjištěny žádné významné rozdíly v hodnotách  $C_{\max}$  a  $AUC_{\tau}$  mezi zdravými staršími muži a zdravými staršími ženami ( $\geq 65$  let).

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

#### Starší pacienti

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u zdravých starších mužů ( $\geq 65$  let) hodnota  $C_{\max}$  o 61 % a hodnota  $AUC_{\tau}$  o 86 % vyšší než u zdravých mladých mužů (18 až 45 let). Mezi zdravými staršími ženami ( $\geq 65$  let) a zdravými mladými ženami (18 až 45 let) nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v hodnotách  $C_{\max}$  and  $AUC_{\tau}$ .

V terapeutických studiích se neprováděly žádné úpravy dávek na základě pohlaví. Byl zjištěn vztah mezi plazmatickými koncentracemi a věkem. Bezpečnostní profil vorikonazolu u mladých a starších pacientů byl podobný, a proto není u starších pacientů nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

#### Pediatrická populace

Doporučené dávky u dětí a dospívajících pacientů jsou založeny na populační farmakokinetické analýze dat získaných pro 112 imunokomprimovaných dětských pacientů ve věku od 2 do  $< 12$  let a 26 imunokomprimovaných dospívajících pacientů ve věku od 12 do  $< 17$  let. Ve 3 pediatrických farmakokinetických studiích byly hodnoceny opakované intravenózní dávky 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg dvakrát denně a opakované perorální dávky (za použití prášku pro perorální suspenzi) 4 mg/kg, 6 mg/kg a 200 mg dvakrát denně. V 1 farmakokinetické studii s dospívajícími byla hodnocena intravenózní nasycovací dávka 6 mg/kg dvakrát denně v den 1 následovaná intravenózní dávkou 4 mg/kg dvakrát denně a perorálními tabletami 300 mg dvakrát denně. U dětských pacientů byla ve srovnání s dospělými zjištěna větší variabilita mezi subjekty.

Ze srovnání farmakokinetických dat dětské a dospělé populace vyplývá, že predikovaná celková expozice ( $AUC_{\tau}$ ) u dětí byla po podání intravenózní nasycovací dávky 9 mg/kg srovnatelná s expozicí u dospělých po podání intravenózní nasycovací dávky 6 mg/kg. Predikované celkové expozice u dětí po intravenózní udržovací dávce 4, resp. 8 mg/kg dvakrát denně byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po intravenózní dávce 3, resp. 4 mg/kg dvakrát denně. Predikovaná celková expozice u dětí po perorální udržovací dávce 9 mg/kg (maximálně 350 mg) dvakrát denně byla srovnatelná s expozicí u dospělých po perorální dávce 200 mg dvakrát denně. Intravenózní dávka 8 mg/kg povede k systémové expozici vorikonazolu přibližně dvakrát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

Vyšší intravenózní udržovací dávka u dětských pacientů ve srovnání s dospělými odráží vyšší eliminační kapacitu u dětských pacientů danou větším poměrem velikosti jater k velikosti celého těla. U pediatrické populace s malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku může být ale perorální biologická dostupnost omezena. U těchto pacientů se doporučuje intravenózní podání vorikonazolu.

Expozice vorikonazolu byly u většiny dospívajících pacientů srovnatelné s expozicemi u dospělých se stejným dávkovacím režimem. U některých mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností ale byly pozorovány nižší systémové expozice vorikonazolu ve srovnání s dospělými. Je pravděpodobné, že u těchto subjektů může být vorikonazol metabolizován spíše jako u dětí než jako u dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy by dospívající ve věku od 12 do 14 let s tělesnou hmotností do 50 kg měli používat dětské dávky (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovou perorální dávkou (200 mg) u subjektů s normální funkcí ledvin a s lehkou (clearance kreatininu 41-60 ml/min) až těžkou (clearance kreatininu  $< 20$  ml/min) poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika vorikonazolu poruchou funkce ledvin významně ovlivněna. Vazba vorikonazolu na bílkoviny v plazmě byla u subjektů s různým stupněm poruchy funkce ledvin podobná (viz doporučení týkající se dávkování a monitorování v bodech 4.2 a 4.4).

U pacientů s normální funkcí ledvin zahrnuje farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu (složka přípravku Voriconazole Fresenius Kabi) krátký poločas od 1 do 2 hodin bez hromadění po opakovaných denních dávkách. U zdravých subjektů a u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin se většina (> 85 %) dávky 8 g hydroxypropylbetadexu vylučuje močí. U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly hodnoty poločasu vyšší než normální hodnoty, a to přibližně o dvojnásobek, resp. čtyřnásobek, resp. šestinásobek. U těchto pacientů mohou opakované infuze vést k hromadění hydroxypropylbetadexu, dokud není dosaženo rovnovážného stavu. Hydroxypropylbetadex je hemodialyzován rychlostí  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### Porucha funkce jater

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

Ve studii s perorálním podáváním opakovaných dávek byla hodnota  $AUC_{\tau}$  u subjektů se středně těžkou cirhózou jater (stupeň B podle Child-Pughovy klasifikace), kteří dostávali udržovací dávku 100 mg dvakrát denně, podobná jako u subjektů s normální funkcí jater, kteří dostávali dávku 200 mg dvakrát denně. Pro pacienty s těžkou cirhózou jater (stupeň C podle Child-Pughovy klasifikace) nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data (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 v případě terapeutických dávek u člověka, podobně jako je tomu u jiných antimykotik. U potkanů, myší a psů vorikonazol zároveň vyvolával minimální změny u nadledvin. Klasické studie farmakologické bezpečnosti, genotoxicity nebo karcinogenního potenciálu neprokázaly zvláštní nebezpečí pro člověka.

V reprodukčních studiích bylo zjištěno, že vorikonazol je teratogenní pro potkany a embryotoxický pro králiky při systémových expozicích rovnajících se hodnotám dosažených 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, vorikonazol prodlužoval délku gestace a porodu a vyvolával dystokii s následnou mortalitou matek a zkracoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na porod jsou pravděpodobně zprostředkovávány druhově specifickými mechanismy včetně snížení koncentrací estradiolu a odpovídají účinkům zjištěným u jiných azolových antimykotik. Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádné zhoršení fertility samic nebo samců potkanů při expozicích rovnajících se hodnotám dosaženým u lidí při podávání terapeutických dávek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

hydroxypropylbetadex  
arginin  
kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
hydroxid sodný (pro úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Voriconazole Fresenius Kabi se nesmí podávat stejnou infuzní linkou nebo kanylou spolu s jinými intravenózními produkty. Po dokončení infuze přípravku Voriconazole Fresenius Kabi lze infuzní soupravu použít k podání jiných intravenózních produktů.

Krevní produkty a krátkodobá infuze koncentrovaných roztoků elektrolytů: Poruchy elektrolytů, jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie, mají být před zahájením léčby vorikonazolem sledovány

a upraveny (viz body 4.2 a 4.4). Voriconazole Fresenius Kabi se nesmí podávat současně se žádným krevním produktem ani jakoukoliv krátkodobou infuzí koncentrovaných roztoků elektrolytů, a to ani tehdy, jestliže obě infuze tečou v samostatných infuzních soupravách.

**Totální parenterální výživa:** Totální parenterální výživa se *nemusí* přerušit, jestliže je předepsaná spolu s přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi, ale musí být podávána samostatnou infuzní soupravou. Jestliže se totální parenterální výživa podává katetrem s vícenásobnými luminy, výživu je zapotřebí podávat prostřednictvím jiného vstupu, než který se používá pro přípravek Voriconazole Fresenius Kabi. Voriconazole Fresenius Kabi se nesmí ředit 4,2% infuzí hydrogenuhličitanu sodného. Kompatibilita s jinými koncentracemi není známa.

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

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Chemická a fyzická stabilita rekonstituovaného přípravku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C.

Chemická a fyzická stabilita naředěného přípravku byla prokázána po dobu 7 dní při teplotě od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska se rekonstituovaný nebo naředěný přípravek musí použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele; normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C (v chladničce), pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neotevřená injekční lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Podmínky pro uchování po rekonstituci a naředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

1 x 25 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem s modrým plastovým víčkem.

20 x 25 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem s modrým plastovým víčkem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 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 rozpouští v 19 ml vody pro injekci nebo v 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby se získalo 20 ml extrahovatelného čirého koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Jestliže vakuum nenasaje rozpouštědlo do injekční lahvičky s přípravkem Voriconazole Fresenius Kabi, injekční lahvičku znehodnoťte. Doporučuje se používat standardní (neautomatickou) 20 ml stříkačku, aby se přidalo přesné množství (19,0 ml) vody pro injekci nebo infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Léčivý přípravek je určen pouze na jednorázové použití a všechny nespotřebovaný roztok se musí zlikvidovat. Podávat se může jen čirý roztok bez částic.

Před podáním se přidá požadovaný objem rekonstituovaného koncentrátu do doporučeného kompatibilního infuzního roztoku (viz níže uvedené detaily), aby se získal konečný roztok obsahující vorikonazol s koncentrací 0,5 až 5 mg/ml.

### **Potřebné objemy koncentrátu (10 mg/ml) přípravku Voriconazole Fresenius Kabi**

Tělesná hmotnost (kg)	Objem koncentrátu (10 mg/ml) přípravku Voriconazole Fresenius Kabi potřebný pro:				
	3 mg/kg dávka (počet injekčních lahviček)	4 mg/kg dávka (počet injekčních lahviček)	6 mg/kg dávka (počet injekčních lahviček)	8 mg/kg dávka (počet injekčních lahviček)	9 mg/kg dávka (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 ředit:  
injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)  
složeným roztokem mléčnanu sodného pro intravenózní infuzi  
5% glukózou pro intravenózní infuzi  
0,45% chloridu sodného pro intravenózní infuzi

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

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

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

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

26/486/15-C

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

Datum první registrace: 30.9.2015

Datum posledního prodloužení registrace: 04.04.2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 11. 2025