

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**VORICONAZOLE TEVA 200 mg prášek pro infuzní roztok**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna lahvička obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml 10 mg vorikonazolu.

Po rekonstituci je před podáním nutné další ředění.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna lahvička obsahuje 2500 mg hydroxypropylbetadexu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

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

- Léčba invazivní aspergilózy.
- Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.
- Léčba závažných invazivních infekcí vyvolaných druhu *Candida* (včetně *C. krusei*) rezistentních vůči flukonazolu.
- Léčba závažných mykotických infekcí vyvolaných druhu *Scedosporium* a *Fusarium*.
- Vorikonazol je nutno podávat primárně pacientům s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.
- Profylaxe invazivních mykotických infekcí u vysoce rizikové alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### **Dávkování**

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

Přípravek VORICONAZOLE TEVA 200 mg prášek pro infuzní roztok se doporučuje aplikovat rychlostí maximálně 3 mg/kg za hodinu po dobu 1 až 3 hodin.

Vorikonazol je k dostání také ve formě 50mg a 200mg potahovaných tablet. Na trhu jsou dostupné další lékové formy obsahující vorikonazol, jako je prášek pro perorální suspenzi.

## Léčba

### Dospělí

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

**Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka:**

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

\* Týká se rovněž pacientů ve věku 15 let a více

### Délka léčby

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

### Úprava dávky (dospělí)

Pokud pacienti nesnášejí léčbu s dávkováním 4 mg/kg 2 x denně, snižte intravenózní dávku na 3 mg/kg 2krát denně.

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

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

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny uvedenými níže.

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

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

**Doporučený dávkovací režim je následující:**

	<b>Intravenózní</b>	<b>Perorální</b>
<b>Režim nasycovací dávky</b> (prvních 24 hodin)	9 mg/kg každých 12 hodin	Není doporučeno
<b>Udržovací dávka</b> (po prvních 24 hodinách)	8 mg/kg 2x denně	9 mg/kg 2x denně (maximální dávka je 350 mg 2x 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 výrazném klinickém zlepšení. Je nutno poznamenat, že intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne systémovou expozici vorikonazolu přibližně 2krát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

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

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

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

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

**Profylaxe u dospělých a dětí**

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

Dávkování

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

Délka profylaxe

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

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

### **Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi**

#### Úprava dávkování

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

#### Úprava dávkování v případě souběžného podávání

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

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

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce ledvin

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

Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Při 4 hodinové hemodialýze nedochází k odstranění vorikonazolu z organismu v takové míře, aby bylo nutno dávku upravit.

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

#### Porucha funkce jater

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

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

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

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

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vorikonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, avšak žádné doporučení ohledně dávkování nemůže být učiněno.

Klinická data zajišťující bezpečnost intravenózně podávaného hydroxyprolbetadexu u pediatrické populace jsou omezená.

#### **Způsob podání**

VORICONAZOLE TEVA 200 mg prášek pro infuzní roztok je nutno rekonstituovat a naředit (viz bod 6.6) před podáním ve formě intravenózní infuze.

Není určen k podání jako injekce bolusu.

#### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

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

- Souběžné podávání s rifampicinem, karbamazepinem, dlouhodobě účinkujícími barbituráty, např. fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou, (viz bod 4.5)
- Efavirenz: Souběžné podávání standardních dávek vorikonazolu a efavirenz v dávkách 400 mg jednou denně nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.5). Pro informace o současném podávání vorikonazolu a nižších dávek efavirenz viz bod 4.4.

- Ritonavir:  
Souběžné podávání s ritonavirem ve vysokých dávkách (400 mg a vyšší 2x denně) je kontraindikováno (viz bod 4.5). Pro informace o současném podávání s nižšími dávkami ritonaviru viz bod 4.4.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Hypersenzitivita

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

##### Délka léčby

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

##### Kardiovaskulární

Vorikonazol bývá spojován s prodloužením QTc intervalu.

Vzácné případy torsades de pointes byly zaznamenány u pacientů užívajících vorikonazol, kteří měli rizikové faktory, jako je například anamnéza kardiotoxické chemoterapie, kardiomyopatie, hypokalemie, a souběžně užívali léky, které k tomu mohly přispívat. Vorikonazol má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s potenciálními proarytmickými předpoklady, jako např.:

- Vrozené nebo získané prodloužení QTc intervalu
- Kardiomyopatie, zvláště se současným srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Preexistující symptomatická arytmie
- Souběžně užívané léky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval.
- Elektrolytové poruchy, jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie mají být v případě potřeby monitorovány a korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.2).

Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, zkoumající účinek jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřikrát větších než obvyklá denní dávka, na QTc interval. U žádného z účastníků studie nebyl zaznamenán interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 550 ms (viz bod 5.1).

##### Reakce v souvislosti s podáním infuze

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

##### Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly závažné jaterní reakce (včetně klinické hepatitidy, cholestázy a fulminantního selhání jater, včetně fatálních případů). Případy jaterních reakcí se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). Přechodné jaterní reakce, včetně hepatitidy a žloutenky, se vyskytly u pacientů bez

dalších identifikovaných rizikových faktorů. Dysfunkce jater byla při vysazení terapie obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

#### Monitorování jaterních funkcí

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

Dojde-li k výraznému zvýšení hodnot funkčních jaterních testů, musí se podávání vorikonazolu přerušit, ledaže by bylo pokračování v podávání přípravku zdůvodněno lékařským posouzením rizika a přínosu léčby.

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

#### Závažné dermatologické nežádoucí účinky

- Fototoxicita  
Navíc byl vorikonazol uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyrie. Při současném používání fotosenzibilizujících léků (např. methotrexátu apod.) existuje potenciálně zvýšené riziko kožních reakcí/toxicity. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby vorikonazolem vyhýbali expozici přímému slunečnímu záření a používali ochranné oblečení a opalovací krémy s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).
- Spinocelulární karcinom kůže (SCC)  
Spinocelulární karcinom kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby vorikonazolem a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání vorikonazolu pokračováno tak, aby bylo možné časně detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premaligních kožních lézí nebo spinocelulárního karcinomu kůže je nutné podávání vorikonazolu ukončit (viz níže bod Dlouhodobá léčba).
- Závažné kožní nežádoucí účinky  
Při používání vorikonazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Jestliže se u pacienta objeví vyrážka, je nutno ho důkladně sledovat a v případě progresu léze vorikonazol vysadit.

#### Nežádoucí příhody týkající se nadledvin

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

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

#### Dlouhodobá léčba

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

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

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

#### Nežádoucí účinky na zrak

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

#### Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

Akutní selhání ledvin bylo pozorováno u těžce nemocných pacientů léčených vorikonazolem. Pacientům léčeným vorikonazolem jsou obvykle souběžně podávány i nefrotoxické léky a trpí současně onemocněními, která mohou mít za následek pokles renálních funkcí (viz bod 4.8).

#### Monitorování funkce ledvin

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

#### Monitorování funkce slinivky břišní

Během léčby vorikonazolem je třeba pečlivě sledovat pacienty, zvláště dětské, s rizikovými faktory pro akutní pankreatitidu (např. nedávno prodělaná chemoterapie, transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT)). V těchto klinických případech je možné zvážit sledování hladin amylázy nebo lipázy v séru.

#### Pediatriká populace

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

- Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

U pediatriké populace je častější výskyt fototoxických reakcí. Díky možnému výskytu spinocelulárního karcinomu kůže je u této skupiny pacientů třeba zajistit přísnější

fotoprotekci. U dětí s výskytem pigmentových mateřských znamének vzhledu drobných plochých pupínků či pih vzniklých v důsledku fotostárnutí se i po ukončení léčby doporučuje vyhýbání slunečnímu záření a dermatologické sledování.

#### Profylaxe

V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (hepatotoxicita, závažné kožní reakce včetně fototoxicity a spinocelulárního karcinomu kůže, závažných nebo dlouhotrvajících poruch zraku a periostitidy) má být zváženo vysazení vorikonazolu a užití jiných antimykotických přípravků.

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

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

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

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

#### Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

#### Inhibitory tyrosinkináz (substráty CYP3A4)

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

#### Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

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

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

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

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

#### Methadon (substrát CYP3A4)

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

#### Krátkodobě působící opioidy (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku alfentanilu, fentanylu a jiných rychle účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil)(viz bod 4.5). Vzhledem k tomu, že se při současném podání alfentanilu s vorikonazolem poločas alfentanilu čtyřnásobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii, současné podání vorikonazolu s fentanylem vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty  $AUC_{0-\infty}$  fentanylu, častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opiáty (včetně delší doby monitorace respiračních funkcí) může být nezbytná.

#### Dlouhodobě působící opioidy (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku oxykodonu a jiných dlouho účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opiáty může být nezbytná (viz bod 4.5).

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

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

#### Pomocná látka

##### *Cyklodextrin (hydroxypropylbetadex)*

Tento léčivý přípravek obsahuje 2500 mg cyklodextrinu v jedné lahvičce, což odpovídá 125 mg/ml po rekonstituci ve 20 ml. Cyklodextriny (CD) jsou pomocné látky, které mohou mít vliv na vlastnosti léčivé látky nebo jiných léčivých přípravků (jako je toxicita). Bezpečnostní aspekty CD byly zváženy v průběhu vývoje léčivého přípravku a během posouzení jeho bezpečnosti.

Nejsou dostatečné údaje o účincích cyklodextrinů (CD) u dětí mladších 2 let. O poměru přínosů a rizik pro pacienta se proto má rozhodnout individuálně.

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

Protože se cyklodextriny vylučují ledvinami, u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin se může objevit kumulace cyklodextrinů (viz bod 4.2).

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

Vorikonazol je biotransformován 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 léčivých přípravků biotransformovaných těmito izoenzymy CYP450, obzvláště látek metabolizovaných CYP3A4, jelikož vorikonazol je silným inhibitorem CYP3A4, ačkoli zvýšení AUC závisí na substrátu (viz tabulka níže).

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

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

#### Tabulka interakcí

Interakce mezi vorikonazolem a ostatními léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže (jednou denně jako "QD", dvakrát denně jako "BID", třikrát denně jako "TID" a není stanoveno "ND") a jsou seřazeny podle terapeutických tříd. Směrování šipky u každého farmakokinetického parametru je dáno 90% intervalem spolehlivosti pro poměr geometrických průměrů, který je buď v ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) nebo nad ( $\uparrow$ ) 80-125% rozmezím. Hvězdička indikuje (\*) vzájemné interakce. AUC<sub>T</sub> představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkového intervalu, AUC<sub>t</sub> od času 0 až do poslední měřitelné koncentrace a AUC<sub>0-∞</sub> od času 0 do nekonečna.

Léčivý přípravek	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
<b>Antacida</b>		
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH v žaludku]</i>	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 18 % Vorikonazol AUC <sub>T</sub> ↑ 23 %	Žádná úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]</i>	Omeprazol C <sub>max</sub> ↑ 116 % Omeprazol AUC <sub>T</sub> ↑ 280 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 15 % Vorikonazol AUC <sub>T</sub> ↑ 41 % Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být také inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků.	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje.  Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávkách 40 mg nebo vyšších se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.
Ranitidin (150 mg BID) <i>[zvyšuje pH v žaludku]</i>	Vorikonazol C <sub>max</sub> a AUC <sub>T</sub> $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
<b>Antiarytmika</b>		
Digoxin (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxin C <sub>max</sub> $\leftrightarrow$ Digoxin AUC <sub>T</sub> $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
Chinidin <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace chinidinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Antibakteriální léčiva</b>		
Flukloxacilin <i>[induktor CYP450]</i>	Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě.	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu s flukloxacilem nelze vyhnout, je třeba sledovat potenciální ztrátu účinnosti vorikonazolu (např. terapeutickým monitorováním

		hladin léčiva), přičemž může být nutné dávku vorikonazolu zvýšit.
Makrolidová antibiotika Azithromycin (500 mg QD) Erythromycin (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>	Vorikonazol C <sub>max</sub> a AUC <sub>τ</sub> ↔ Vorikonazol C <sub>max</sub> a AUC <sub>τ</sub> ↔ Účinek vorikonazolu na erythromycin ani na azithromycin není znám.	Žádná úprava dávky
Rifabutin <i>[silný induktor CYP450]</i> 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 <sub>max</sub> ↓ 69 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 78 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 4 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 32 % Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 195 % Rifabutin AUC <sub>τ</sub> ↑ 331 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 104 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 87 %	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) <i>[silný induktor CYP450]</i>	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 93 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 96 %	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Cytostatika</b>		
Glasdegib <i>[substrát CYP3A4]</i>	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 <i>[substrát CYP3A4]</i>	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,	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

dasatinibu, nilotinibu, sunitinibu, ibrutinibu, ribociklibu) [substráty CYP3A4]		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]	Maximální prodloužení protrombinového času bylo přibližně na 2násobek.	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů
Jiné perorální kumariny (včetně, ale nikoli pouze: fenprokumonu, acenokumarolu) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů, což může způsobit prodloužení protrombinového času.	a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
<b>Antikonvulziva</b>		
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]		Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a fenytoinu.
300 mg QD	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 49 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 69 %	Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.
300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	Fenytoin C <sub>max</sub> ↑ 67 % Fenytoin AUC <sub>τ</sub> ↑ 81 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID,	Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo

	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 34 % Vorikonazol AUC <sub>T</sub> ↑ 39 %	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>T</sub> ↑ 79 % Flukonazol C <sub>max</sub> ND Flukonazol AUC <sub>T</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 <i>torsades de pointes</i> .	<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 <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Přípravky k léčbě infekce HIV</b>		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir C <sub>max</sub> ↔ Indinavir AUC <sub>T</sub> ↔ Vorikonazol C <sub>max</sub> ↔ Vorikonazol AUC <sub>T</sub> ↔	Žádná úprava dávky
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]		
Vysoká dávka (400 mg BID)	Ritonavir C <sub>max</sub> a AUC <sub>T</sub> ↔ Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 66 % Vorikonazol AUC <sub>T</sub> ↓ 82 %	Souběžné podávání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).
Nízká dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25 % Ritonavir AUC <sub>T</sub> ↓ 13 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 24 % Vorikonazol AUC <sub>T</sub> ↓ 39 %	Souběžného podávání vorikonazolu a nízkých dávek ritonaviru (100 mg BID) je třeba se vyvarovat, pokud není

		použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika pro pacienta.
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 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 <sub>max</sub> ↑ 38 % Efavirenz AUC <sub>t</sub> ↑ 44 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 61 % Vorikonazol AUC <sub>t</sub> ↓ 77 %  V porovnání s efavirenzem 600 mg QD, Efavirenz C <sub>max</sub> ↔ Efavirenz AUC <sub>t</sub> ↑ 17 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 23 % Vorikonazol AUC <sub>t</sub> ↓ 7 %	Podávání vorikonazolu ve standardních dávkách a efavirenz v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).  Vorikonazol lze podávat souběžně s efavirenzem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg BID a dávka efavirenz se sníží na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem se má efavirenz podávat opět v původní dávce (viz body 4.2 a 4.4).
Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (včetně, ale nikoli pouze: delavirdinu, nevirapinu)* [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 efavirenz na vorikonazol naznačují, že NNRTI může indukovat metabolismus vorikonazolu.	Doporučuje se pečlivé monitorování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti a může být nezbytná úprava dávky.
<b>Antipsychotika</b>		
Lurasidon [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 ojedinelé i ke vzniku <i>torsades de pointes</i> .	<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)	V nezávislé publikované studii: Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7násobek	Má být zvaženo snížení dávky benzodiazepinů.
Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii, Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8násobek Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3násobek	
Jiné benzodiazepiny (včetně, ale nikoli pouze: triazolamu, alprazolamu)	I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 a vede k prodlouženému sedativnímu účinku.	
<b>Přípravky působící na kardiovaskulární systém</b>		
Ivabradin [substráty CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace ivabradinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Potenciátory transmembránového regulátoru vodivosti u cystické fibrózy</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 <i>torsades de pointes</i> .	<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>		
[substráty CYP3A4]		Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již

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

	koncentrace finerenonu.	
<b>Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID)</b>		
[substráty CYP2C9] Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce)  Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	S-ibuprofen C <sub>max</sub> ↑ 20 % S-ibuprofen AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 100 %  Diklofenak C <sub>max</sub> ↑ 114 % Diklofenak AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 78 %	Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Může být nutné snížení dávky NSAID.
<b>Opioidy</b>		
Dlouhodobě účinkující opiáty [substráty CYP3A4]  Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Oxykodon C <sub>max</sub> ↑ 1,7násobek Oxykodon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 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) [substrát CYP3A4]	R-methadon (aktivní) C <sub>max</sub> ↑ 31 % R-methadon (aktivní) AUC <sub>t</sub> ↑ 47 % S-methadon C <sub>max</sub> ↑ 65 % S-methadon AUC <sub>t</sub> ↑ 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 [substráty CYP3A4]  Alfentanil (20 µg/kg v jednorázové dávce se souběžně podaným naloxonem)  Fentanyl (5 µg/kg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Alfentanil AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 6násobek  V nezávislé publikované studii, Fentanyl AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34násobek	Má se zvážit snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanilu). Doporučuje se rozšířené a časté monitorování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s opiáty.
<b>Antagonisté opioidních receptorů</b>		
Naloxegol [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace naloxegolu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Perorální kontraceptiva</b>		
Perorální kontraceptiva* [substrát CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC <sub>t</sub> ↑ 61 % Norethisteron C <sub>max</sub> ↑ 15 % Norethisteron AUC <sub>t</sub> ↑ 53 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 14 % Vorikonazol AUC <sub>t</sub> ↑ 46 %	Kromě monitorování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje monitorování nežádoucích účinků souvisejících s perorálními kontraceptivy.
<b>Steroidy</b>		
Kortikosteroidy  Prednisolon (60 mg v jednorázové dávce)	Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11 % Prednisolon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34 %	Žádná úprava dávky Pacienti dlouhodobě léčení vorikonazolem a kortikosteroidy

[substrát CYP3A4]		(včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě monitorováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).
<b>Antagonisté vasopresinových receptorů</b>		
Tolvaptan [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 u těhotných žen není k dispozici dostatek informací.

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

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

##### Ženy ve fertilním věku

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

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

Vorikonazol může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může způsobit přechodné a reverzibilní změny vidění, zahrnující rozmazané vidění, změněné/zesílené zrakové vjemy a/nebo světloplachost. Pacienti pociťující tyto příznaky nesmí vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti, jako je řízení vozidel a obsluha strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 2000 jedinců (zahrnující 1603 pacientů v terapeutických studiích a dalších 270 dospělých

v preventivních studiích). To představuje heterogenní populaci zahrnující pacienty s hematologickými malignitami, pacienty infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

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

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

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Protože většina studií byla otevřená, jsou v následující tabulce uvedeny všechny nežádoucí účinky a jejich kategorie četnosti u 1873 dospělých osob v terapeutických (1 603) a profylaktických (270) studiích, podle tříd orgánových systémů. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině jsou četnosti výskytu nežádoucích účinků seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, jimž byl podáván vorikonazol:

<b>Systém v organismu</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 dřeně, lymfadenopatie, eosinofilie	diseminovaná intravaskulární koagulace	

<b>Systém v organismu</b>	<b>Velmi časté ≥ 1/10</b>	<b>Časté ≥ 1/100 až &lt; 1/10</b>	<b>Méně časté ≥ 1/1000 až &lt; 1/100</b>	<b>Vzácné ≥ 1/10 000 až &lt; 1/1000</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			insuficience kůry nadledvin, hypothyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	periferní edém	hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			
Psychiatrické poruchy		deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stav zmatenosti			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	křeče, synkopa, třes, hypertonie <sup>3</sup> , parestézie, somnolence, závrať	otok mozku, encefalopatie <sup>4</sup> , extrapyramidová porucha <sup>5</sup> , periferní neuropatie, ataxie, hypostézie, dysgeuzie	hepatální encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	zhoršené vidění <sup>6</sup>	retinální krvácení	porucha optického nervu <sup>7</sup> , papilloedém <sup>8</sup> , okulygická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	atrofie optického nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	komorová fibrilace, komorové extrasystoly,	torsades de pointes, kompletní atrioventrikulární	

Systém v organismu	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
			komorová tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie	rní blokáda, blokáda raménka Tawarova, nodální rytmus	
Cévní poruchy		hypotenze, flebitida	tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dechová tíseň <sup>9</sup>	syndrom akutní dechové tísně, otok plic			
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea	cheilitida, dyspepsie, zácpa, gingivitida	peritonitida, pankreatitida, otok jazyka, duodenitida, gastroenteritida, glositida		
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální funkční jaterní test	žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida <sup>10</sup>	selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	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> , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev, léková reakce s eozinofilií a	kožní lupus erythematosus* phelides* lentigo*

System v organismu	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
				systemovými příznaky (DRESS) <sup>8</sup>	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	artritida, periostitida*,**		
Poruchy ledvin a močových cest		akutní selhání ledvin, hematurie	renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	bolest na hrudi, otok obličeje <sup>11</sup> , astenie, třesavka	reakce v místě infuze, onemocnění podobající se chřipce		
Vyšetření		zvýšená hladina kreatininu v krvi	zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

\*Nežádoucí reakce zjištěna po uvedení přípravku na trh

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Postižení zraku*

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

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

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

### *Dermatologické reakce*

V klinických studiích se dermatologické reakce vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi často, ale tito pacienti měli závažné základní onemocnění a užívali souběžně více léků. Většina případů vyrážky byla mírné až střední intenzity. U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k závažným kožním nežádoucím účinkům (SCAR), zahrnujícím Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) (méně často), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) (vzácně), lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

Jestliže dojde u pacientů k rozvoji vyrážky, je třeba je důkladně sledovat a v případě progresu léze vorikonazol vysadit. Byly popsány reakce fotosenzitivity, jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza, zvláště během dlouhodobé terapie (viz bod 4.4).

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

### *Jaterní testy*

Celková incidence zvýšení aminotransferáz na více než 3x ULN (jež nebylo nutně spojeno s nežádoucím účinkem), dosáhla v klinickém programu hodnocení vorikonazolu 18 % (319/1768) u dospělých jedinců a 25,8 % (73/283) u dětí, jímž byl podáván vorikonazol souhrnně z terapeutických nebo profylaktických důvodů. Abnormality jaterních testů mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami. Většina abnormálních hodnot jaterních testů buď vymizela během léčby bez úpravy dávky, nebo po úpravě dávky, včetně ukončení terapie.

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

### *Reakce v souvislosti s podáním infuze*

Během infuze intravenózní formy vorikonazolu zdravým jedincům došlo k rozvoji anafylaktoidního typu reakcí, zahrnujícího návaly horka, horečku, pocení, tachykardii, pocity svírání na hrudi, dyspnoe,

mdloby, nauzeu, pruritus a vyrážku. Symptomy se objevily okamžitě po zahájení infuze (viz též bod 4.4).

#### *Profylaxe*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost vorikonazolu byla studována u 288 dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kterým byl podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo terapeutické (105) účely v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zjišťována u dalších 158 dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let sledovaných v rámci programů užití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u dětských pacientů byla v porovnání s dospělými zjištěna tendence k vyšší četnosti případů zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášených jako nežádoucí příhody v klinických studiích (zvýšená hladina aminotransferáz u 14,2 % dětských pacientů oproti 5,3 % u dospělých).

Data po uvedení přípravku na trh naznačují, že u dětských pacientů by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší.

U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a edém papily (1). U dětských pacientů byla po uvedení přípravku na trh hlášena pankreatitida.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím 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 i.v. dávky vorikonazolu. Byl popsán jediný případ nežádoucího účinku světloplachosti v délce trvání 10 minut.

Není známo žádné antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Intravenózní vehikulum hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje 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 systémové použití – triazolové a tetrazolové deriváty, *ATC kód:* J02AC03.

#### Mechanismus účinku

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

#### Vztahy farmakokinetiky a farmakodynamiky

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Další léčené mykotické infekce (často s částečnou nebo úplnou odpovědí) zahrnovaly izolované případy infekcí druhy *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*,

*Paecilomyces lilacinus*, druhy *Penicillium*, včetně *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a druhy *Trichosporon*, včetně *T. beigelii*.

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

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

#### Hraniční hodnoty

Vzorky pro mykotickou kultivaci a další důležitá laboratorní vyšetření (sérologická, histopatologická) je nutno získat před zahájením léčby, aby bylo možno izolovat a identifikovat kauzativní mikroorganismy. Terapii lze zahájit ještě před tím, než jsou známy výsledky kultivací a dalších laboratorních vyšetření; jakmile jsou však tyto výsledky k dispozici, je třeba protiinfekční terapii příslušným způsobem upravit.

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

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

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Klinické zkušenosti

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

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

Vorikonazol má *in vitro* fungicidní účinnost vůči druhům *Aspergillus*. Účinnost a přínos vorikonazolu z hlediska přežívání vůči klasickému amfotericinu B v primární léčbě akutní invazivní aspergilózy byly prokázány v otevřené, randomizované, multicentrické studii 277 pacientů s poruchou imunity léčených po dobu 12 týdnů.

Vorikonazol byl podáván intravenózně v režimu s nasycovací dávkou 6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin následovanou udržovací dávkou 4 mg/kg každých 12 hodin po dobu minimálně 7 dnů. Poté mohla být léčba převedena na perorální formu v dávce 200 mg každých 12 hodin. Střední doba léčby vorikonazolem i.v. byla 10 dnů (rozmezí 2 až 85 dnů). Střední doba léčby perorální formou vorikonazolu následující po léčbě i.v. formou vorikonazolu byla 76 dnů (rozmezí 2 až 232 dnů).

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

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

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

#### Kandidémie u pacientů bez neutropenie

Účinnost vorikonazolu ve srovnání s režimem amfotericinu B a následně flukonazolu v primární léčbě kandidémie byla prokázána v otevřené srovnávací studii. Ve studii bylo zahrnuto 370 pacientů bez neutropenie (starších 12 let) s prokázanou kandidémií, 248 z nich bylo léčeno vorikonazolem. 9 pacientů ze skupiny léčené vorikonazolem a 5 pacientů ze skupiny léčené amfotericinem B a následně flukonazolem mělo mykologicky prokázanou infekci hlubokých tkání. Pacienti se selháním ledvin byli z této studie vyloučeni. Medián trvání léčby byl 15 dnů v obou skupinách. V primární analýze byla úspěšná odezva, jak ji zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijní medikaci hodnotil Výbor pro vyhodnocení údajů (DRC - Data Review Committee), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací *Candidy* z krve a infikovaných hlubokých tkání za 12 týdnů po ukončení léčby (EOT - End of Treatment). Pacienti, u kterých nebylo 12 týdnů po ukončení léčby provedeno vyhodnocení, byli považováni za selhání. V této analýze byla úspěšná odezva pozorována u 41 % pacientů z obou léčebných ramen.

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

<b>Časový okamžik</b>	<b>Vorikonazol (N=248)</b>	<b>Amfotericin B --&gt; flukonazol (N=122)</b>
EOT - ukončení léčby	178 (72 %)	88 (72 %)
2 týdny po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 týdnů po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 týdnů po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

#### Těžké refrakterní infekce způsobené druhy *Candida*

Studie zahrnovala 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida*

(včetně kandidemie, diseminované kandidózy a dalších typů invazivní kandidózy); kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. Úspěšná odpověď byla pozorována u 24 pacientů (u 15 úplná, u 9 pacientů částečná odpověď). U flukonazol rezistentních druhů *non albicans* byl pozorován úspěšný výsledek 3/3 *C.krusei* (úplná odpověď) a 6/8 *C. glabrata* (5 úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI do dne 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI během užívání hodnoceného léku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Primární cíl studie

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

V tabulkách níže je uvedena míra výskytu průlomových IMI do dne 180 a primární cíl studie, což je úspěch ke dni 180, u pacientů s AML a myeloablativními přípravnými režimy:

### AML

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

\* Primární cíl studie

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

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

### Myeloablativní přípravné režimy

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

\* Primární cíl studie

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

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

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

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

Během prvního roku po HSCT se rozvinula prokázaná či pravděpodobná IMI u 7,5 % (3/40) pacientů. Tyto 3 IMI zahrnovaly: 1 případ kandidémie, 1 případ scedosporiízy (v obou případech se jednalo o

recidivu předchozí IMI) a 1 případ zygomykózy. Míra přežití ke dni 180 činila 80,0 % (32/40) a v 1. roce činila 70,0 % (28/40).

#### Délka léčby

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

#### Pediatrická populace

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

#### Klinické studie zkoumající QTc interval

Ke zhodnocení účinku na QTc interval zdravých dobrovolníků byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie jednorázového podání třech perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přizpůsobené průměrné maximální nárůsty v QTc po 800, 1200 a 1600 mg dávce vorikonazolu byly 5,1, 4,8 a 8,2 ms, po 800 mg dávce ketokonazolu 7 ms. Nikdo z účastníků studie v žádné skupině neměl nárůst v QTc  $\geq$  60 ms. U nikoho nebyl zaznamenán interval převyšující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Obecné farmakokinetické vlastnosti

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

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineární v důsledku nasycení jeho metabolismu. Se zvyšováním dávky lze pozorovat větší než úměrné zvýšení expozice. Odhaduje se, že v průměru zvyšování perorální dávky z 200 mg 2 x denně na 300 mg 2 x denně vede k 2,5násobnému zvýšení expozice (AUC<sub>τ</sub>). Perorální udržovací dávkou 200 mg (nebo 100 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako u i.v. formy při dávce 3 mg/kg. Perorální udržovací dávkou 300 mg (nebo 150 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako při dávce 4 mg/kg i.v.

Při použití doporučených režimů nasycovacích intravenózních nebo perorálních dávek se plazmatických koncentrací blízkých ustálenému stavu dosáhne během prvních 24 hodin od podání dávky. Bez nasycovací dávky dochází k hromadění při podávání dávky dvakrát denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne 6. dne. Dlouhodobá bezpečnost hydroxypropylbetadexu u lidí je omezena na 21 dnů (250 mg / kg / den).

### Absorpce

Po perorálním podání se vorikonazol rychle a téměř úplně absorbuje, přičemž maximálních plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) se dosáhne během 1 až 2 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost vorikonazolu po perorálním podání se odhaduje na 96 %. Při podávání opakovaných dávek vorikonazolu spolu s jídlem o vysokém obsahu tuků se hodnoty  $C_{max}$  sníží o 34 % a  $AUC_T$  o 24 %.

Absorpce vorikonazolu není ovlivněna změnami pH v žaludku.

### Distribuce

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

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

### Biotransformace

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

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

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

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

### Eliminace

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

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

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

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Pohlaví*

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u mladých zdravých žen hodnota  $C_{max}$  o 83 % a

AUC $\tau$  o 113 % vyšší než u zdravých mladých mužů (věk 18 až 45 let). V téže studii nebyly mezi zdravými staršími muži a zdravými staršími ženami ( $\geq 65$  let) pozorovány žádné významné rozdíly v hodnotách C $_{max}$  a AUC $\tau$ .

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

#### *Starší 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). Žádné významné rozdíly v hodnotách C $_{max}$  a AUC $\tau$  nebyly pozorovány mezi zdravými staršími ženami ( $\geq 65$  let) a zdravými mladými ženami (18 až 45 let).

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

#### *Pediatrická populace*

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

Ze srovnání farmakokinetických dat dětské a dospělé populace vyplývá, že předpokládaná celková expozice (AUC $\tau$ ) u dětí byla po podání nasycovací dávky 9 mg/kg intravenózně srovnatelná s expozicí u dospělých po podání nasycovací dávky 6 mg/kg intravenózně. Předpokládané celkové expozice u dětí po intravenózní udržovací dávce 4, respektive 8 mg/kg 2x denně byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po intravenózní dávce 3, respektive 4 mg/kg 2x denně. Předpokládaná celková expozice u dětí po perorální udržovací dávce 9 mg/kg (maximálně 350 mg) 2x denně byla srovnatelná s expozicí u dospělých po dávce 200 mg perorálně 2x denně. Intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne systémovou expozici vorikonazolu přibližně 2krát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

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

Systémová expozice vorikonazolu u většiny dospívajících pacientů byly srovnatelné s expozicemi u dospělých s použitím stejného režimu dávkování. Nicméně u některých mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností byly pozorovány nižší systémové expozice vorikonazolu v porovnání s dospělými.

Je pravděpodobné, že u těchto subjektů může být vorikonazol metabolizován spíše jako u dětí než u

dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy mají dospívající ve věku 12- až 14 let vážící méně než 50 kg užívat dětské dávky (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

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

Farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, složky přípravku VORICONAZOLE TEVA 200 mg prášek pro infuzní roztok, u pacientů s normální funkcí ledvin vykazuje poločas 1 až 2 hodiny, a je tak dokázáno, že nedochází k akumulaci po sobě jdoucích denních dávkách. U zdravých dobrovolníků a pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin byla většina (> 85 %) z 8 g dávky hydroxypropylbetadexu vyloučena močí.

U pacientů s lehkou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin došlo ke zvýšení hodnot poločasů přibližně dvakrát, čtyřikrát až šestkrát, v uvedeném pořadí. U těchto pacientů může dojít při po sobě jdoucím podání infuzí k akumulaci hydroxypropylbetadexu do doby, než je dosaženo ustáleného stavu.

Hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje rychlostí  $37.5 \pm 24$  ml/min

#### *Porucha funkce jater*

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

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

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

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

V reprodukčních studiích bylo zjištěno, že vorikonazol je u potkanů teratogenní a embryotoxický u králíků při systémových expozicích rovnajících se hodnotám dosažených u lidí při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů při expozicích nižších, než jsou hodnoty dosahované u lidí při terapeutických dávkách, prodlužoval vorikonazol délku gestace a porodu a vyvolával poruchu děložních kontrakcí s následnou mortalitou u matek a zkracoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na porod jsou pravděpodobně zprostředkovávány mechanismy specifickými pro živočišný druh, včetně snížení koncentrací estradiolu, a jsou ve shodě s účinky pozorovanými u jiných azolových antimykotik. Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádné zhoršení

fertility samic nebo samců potkanů při expozicích rovnajících se hodnotám dosaženým u lidí při podávání terapeutických dávek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hydroxypropylbetadex, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Vorikonazol se nesmí aplikovat stejnou infuzí ani kanylou souběžně s jinými intravenózními přípravky. Vak by měl být zkontrolován, aby bylo zajištěno, že je infuze dokončena. Po ukončení infuze vorikonazolu může být do stejné infuzní linky podán jiný intravenózní přípravek.

#### Krevní deriváty a krátkodobé infuze koncentrovaných roztoků elektrolytů:

Poruchy elektrolytů, jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie, musí být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz bod 4.2 a bod 4.4). Vorikonazol nesmí být podán současně s jinými krevními deriváty nebo roztoky elektrolytů, ani když obě infuze probíhají oddělenými infuzními linkami.

#### Celková parenterální výživa:

Celková parenterální výživa nemusí být přerušena, je-li předepsána spolu s vorikonazolem, ale musí být aplikována zvláštní infuzní linkou. Je-li aplikována vícecestným katetrem, musí být podána za použití jiného portu, než je port pro infuzi vorikonazolu.

Vorikonazol nesmí být naředěn 4,2% roztokem natrium-bikarbonátu pro infuzi.

Kompatibilita v jiných koncentracích není známa.

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita pro použití byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce).

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky pro uchovávání rozpuštěného přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jedna 25ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s růžovým polypropylenovým uzávěrem.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Prášek se rekonstituuje buď v 19 ml vody na injekci, nebo v 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za vzniku extrahovatelného objemu 20 ml průzračného koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Doporučuje se používat standardní 20 ml (neautomatické) stříkačky, aby se zajistil výdej přesného množství (19,0 ml) vody na injekci nebo 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nespotřebovaný roztok je nutno znehodnotit. Lze použít pouze průzračné bezbarvé nebo téměř bezbarvé roztoky prosté částic.

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

### Požadovaný objem koncentrátu vorikonazolu 10 mg/ml

Tělesná hmotnost (kg)	Množství koncentrátu vorikonazolu (10 mg/ml) vyžadované pro:				
	Dávka 3 mg/kg (počet injekč.lahv.)	Dávka 4 mg/kg (počet injekč.lahv.)	Dávka 6 mg/kg (počet injekč.lahv.)	Dávka 8 mg/kg (počet injekč.lahv.)	Dávka 9 mg/kg (počet injekčních lahviček)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-

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

Rozpuštěný roztok lze naředit za použití:

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

Intravenózní infuze složeného roztoku mléčnanu sodného

Intravenózní infuze 5% glukózy a Ringerova roztoku s laktátem

Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,45% chloridu sodného

Intravenózní infuze 5% glukózy

Intravenózní infuze 5% glukózy ve 20 mekv chloridu draselného

Intravenózní infuze 0,45% chloridu sodného

Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,9% chloridu sodného

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

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

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o, Radlická 3185/1c, 150 00, Praha, Česká republika

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

26/110/15-C

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

Datum první registrace: 25. 2. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 7. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 3. 2026