

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vorikonazol Sandoz 200 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg vorikonazolu.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 244,2 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé bikonvexní potahované tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně vyraženo „200“ a druhá strana hladká.

Délka:  $15,9 \pm 0,3$  mm, tloušťka  $6,20 \pm 0,30$  mm.

### 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*.

Přípravek Vorikonazol Sandoz má být podáván primárně pacientům s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Přípravek Vorikonazol Sandoz je k dostání také ve formě 200 mg prášku pro infuzní roztok.

## Léčba

### *Dospělí*

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

Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka:

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

\*To se rovněž týká pacientů ve věku 15 let a více

*Tableta přípravku Vorikonazol Sandoz je nedělitelná, v případě nutnosti úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.*

### *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).

### *Úprava dávky (dospělí)*

Jestliže není odpověď pacienta na léčbu dostatečná, lze udržovací dávku pro perorální podávání zvýšit na 300 mg 2x denně. U pacientů s tělesnou hmotností pod 40 kg lze perorální dávku zvýšit na 150 mg 2x denně.

Pokud pacient nesnáší léčbu vyšší dávkou, snižujte perorální dávku po 50 mg na udržovací dávku 200 mg 2x denně (nebo 100 mg 2x denně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg).

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny níže.

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

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

Doporučený dávkovací režim je následující:

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

<b>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</b>	8 mg/kg 2x denně	9 mg/kg 2x denně (maximální dávka je 350 mg 2x denně)
---	------------------	--

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

Doporučuje se zahájit léčbu v intravenózním režimu, o perorálním režimu lze uvažovat až po výrazném klinickém zlepšení. Je třeba poznamenat, že intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne systémovou expozici vorikonazolu přibližně 2krát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

Tato doporučení perorální dávky u dětí vycházejí ze studií, ve kterých byl vorikonazol podáván ve formě perorální suspenze. Bioekvivalence mezi perorální suspenzí a tabletami nebyla v dětské populaci studována. Vzhledem k předpokládané krátké době průchodu mezi žaludkem a střevem u dětských pacientů, může být u dětských pacientů ve srovnání s dospělými absorpce tablet rozdílná. Proto je doporučeno dětem ve věku 2 až < 12 let podávat lék ve formě perorální suspenze.

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

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

Je-li pacientova odpověď na léčbu nedostatečná, může být dávka zvyšována postupně po 1 mg/kg (nebo postupně po 50 mg, pokud byla podaná počáteční maximální perorální dávka 350 mg). Pokud pacient není schopen léčbu snášet, je nutné snižovat dávku postupně po 1 mg/kg (nebo postupně po 50 mg, pokud byla podaná počáteční maximální perorální dávka 350 mg).

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

#### Profylaxe u dospělých 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).

#### 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 příhod souvisejících s léčbou. V případě nežádoucích příhod souvisejících s léčbou se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a užití jiných antimykotických přípravků (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Úprava dávkování v případě souběžného podávání*

Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší z 200 mg na 400 mg per os 2x denně (a ze 100 mg na 200 mg per os, 2x denně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg), viz body 4.4 a 4.5.

Pokud je to možné, je třeba se vyhnout kombinaci vorikonazolu s rifabutinem. Je-li však podání kombinace naprosto nezbytné, lze zvýšit udržovací dávku vorikonazolu z 200 mg na 350 mg per os 2x denně (a ze 100 mg na 200 mg per os 2x denně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg), viz body 4.4 a 4.5.

Efavirenz lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg každých 12 hodin a dávka efavirenzu se sníží o 50 %, tj. na 300 mg 1x denně. Po ukončení léčby vorikonazolem by se měl efavirenz podávat opět v původní dávce (viz body 4.4 a 4.5).

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika perorálně podávaného vorikonazolu není poruchou funkce ledvin ovlivněna. Proto není nutno perorální dávku u pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin nijak upravovat (viz bod 5.2).

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

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle klasifikace dle Childa a Pugh), 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 klasifikace dle Childa a Pugh) nezkoušel.

Údaje o bezpečnosti vorikonazolu u pacientů s abnormálními hodnotami funkčních jaterních testů (aspartátaminotransferáza [AST], alaninaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] nebo celkový bilirubin > 5 x 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 případě, kdy přínos převáží možné riziko. Pacienty se závažnou poruchou funkce jater je nutno pečlivě monitorovat z hlediska lékové toxicity (viz bod 4.8).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Vorikonazol Sandoz 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.

#### Způsob podání

Vorikonazol Sandoz potahované tablety je nutno užívat minimálně jednu hodinu před jídlem nebo jednu hodinu po jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

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

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

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

Přípravek Vorikonazol Sandoz je třeba předepisovat pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly s opatrností (viz též bod 4.8).

##### Kardiovaskulární

Vorikonazol bývá spojován s prodloužením QTc intervalu. Vzácné případy *torsade de pointes* byly zaznamenány u pacientů, užívajících vorikonazol, kteří měli rizikové faktory, jako je například anamnéza kardiotoxické chemoterapie, kardiomyopatie, hypokalemie a souběžně užívali léčivé přípravky, které mohly ke stavu 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
- Existující symptomatická arytmie
- Souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval. Elektrolytové poruchy, jako 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 efekt jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřikrát větších než obvyklá denní dávka, na QTc interval. Nikdo z účastníků nezaznamenal interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms (viz bod 5.1).

#### Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly méně často 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). Přejídné 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 jaterní funkce

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

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

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

#### Závažné dermatologické nežádoucí účinky

##### • Fototoxicita

Navíc byl vorikonazol uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyrie. Při současném používání fotosenzibilizujících léků (např. methotrexátu apod.) existuje potenciálně zvýšené riziko kožních reakcí/toxicity. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby vorikonazolem vyhýbali expozici přímému slunečnímu záření a používali ochranné oblečení a opalovací krémy s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).

##### • Spinocelulární karcinom kůže (SCC)

Spinocelulární karcinom kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby vorikonazolem a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Pokud se v léčbě vorikonazolem pokračuje, má být dermatologické vyšetření prováděno systematicky a pravidelně 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 reakce

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 přípravkem Vorikonazol Sandoz (viz bod 4.8).

#### Nežádoucí účinky na zrak

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

#### Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

Akutní selhání ledvin bylo pozorováno u těžce nemocných pacientů léčených přípravkem Vorikonazol Sandoz. Pacientům léčeným vorikonazolem jsou obvykle souběžně podávány i nefrotoxické léčivé přípravky a trpí současně onemocněními, které mohou mít za následek snížení funkce ledvin (viz bod 4.8).

#### Monitorování funkce ledvin

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

#### Monitorování funkce slinivky břišní

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

### Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost u dětských pacientů do dvou let věku nebyly stanoveny (viz 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 dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů ve věku 2-12 let s malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

- Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

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

### Profylaxe

V případě nežádoucích příhod souvisejících s léčbou (hepatotoxicity, závažných kožních reakcí včetně fototoxicity a SCC, závažných nebo dlouhodobých poruch zraku a periostitidy) se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a užití jiných antimykotických přípravků.

### Fenytoin (substrát CYP2C9 a účinný 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 cestou CYP3A4 se očekává zvýšení plazmatických koncentrací inhibitorů tyrosinkináz a rizika nežádoucích účinků. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz a pečlivé klinické sledování (viz bod 4.5).

### Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

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

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

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

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

#### Methadon (substrát CYP3A4)

Při současném podání methadonu s vorikonazolem se zvyšují hladiny methadonu. Je-li vorikonazol podáván souběžně s methadonem, je doporučeno časté sledování, kvůli možným nežádoucím účinkům a toxicitě (zahrnujících prodloužení QT 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 krátkodobě působících opioidů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil) (viz bod 4.5). Vzhledem k tomu, že se při současném podání alfentanilu s vorikonazolem poločas alfentanilu čtyřnásobně prodlužuje, a v nezávisle publikované studii současné podání vorikonazolu s fentanylem vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty  $AUC_{0-\infty}$  fentanylu, častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opioidy (včetně, delší doby monitorace respiračních funkcí) může být nezbytná.

#### Dlouhodobě působící opioidy (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem je třeba zvážit snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě působících opioidů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opioidy 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 významnému zvýšení hodnot  $C_{max}$  a  $AUC_T$  vorikonazolu. Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorace nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem (viz bod 4.5).

Přípravek Vorikonazol Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě.

Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mají být informováni o tom, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

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

Vorikonazol je metabolizován izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P450 a inhibuje jejich aktivitu. Inhibitory těchto izoenzymů mohou zvyšovat plazmatické koncentrace vorikonazolu, induktoři je mohou snižovat. Existuje tedy možnost, že vorikonazol zvýší plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito izoenzymy CYP450, obzvláště látek metabolizovaných CYP3A4, jelikož vorikonazol je silným inhibitorem CYP3A4, ačkoli zvýšení AUC závisí na substrátu (viz tabulka níže).

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

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

#### Tabulka interakcí

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

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

Léčivý přípravek	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
<b>Antacida</b>		
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH v žaludku]	Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 18 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 23 %	Žádná úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol $C_{max}$ $\uparrow$ 116 % Omeprazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 280 % Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 15 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 41 %  Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být také inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léčivých přípravků.	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje.  Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávkách 40 mg nebo vyšších se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.
Ranitidin (150 mg BID) [zvyšuje pH v žaludku]	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
<b>Antiarytmika</b>		
Digoxin (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxin $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Digoxin $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
Chinidin [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace chinidinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku <i>torsade de pointes</i> .	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Antibakteriální léčiva</b>		
Flukloxacilin [induktor CYP450]	Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě.	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu s flukloxacilinem nelze vyhnout, je třeba sledovat potenciální ztrátu účinnosti vorikonazolu (např. terapeutickým monitorováním hladin léčiva), přičemž může být nutné dávku vorikonazolu zvýšit.
Makrolidová antibiotika		Žádná úprava dávky
Azithromycin (500 mg QD)	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	

Erythromycin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔ Účinek vorikonazolu na erythromycin ani na azithromycin není znám.	
Rifabutin [silný induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (souběžně podávány s vorikonazolem 350 mg BID)*  300 mg QD (souběžně podávány s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 69 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 78 %  V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 4 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 32 %  Rifabutin $C_{max}$ ↑ 195 % Rifabutin $AUC_{\tau}$ ↑ 331 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 104 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 87 %	Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a rifabutinu.  Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg intravenózně BID nebo z 200 mg na 350 mg perorálně BID (ze 100 mg na 200 mg perorálně BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2).  Při souběžném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).
Rifampicin (600 mg QD) [silný induktor CYP450]	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 93 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 96 %	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Cytostatika</b>		
Glasdegib [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace glasdegibu a zvyšuje riziko prodloužení intervalu QTc.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG (viz bod 4.4).
Tretinoin [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit koncentrace tretinoinu a zvýšit riziko nežádoucích účinků (pseudotumor cerebri, hyperkalcemie).	Během léčby vorikonazolem a po jejím ukončení se doporučuje upravit dávku tretinoinu.
Inhibitory tyrosinkináz (včetně, ale nikoli pouze: axitinibu, bosutinibu, kabozantinibu, ceritinibu, kobimetinibu, dabrafenibu, dasatinibu, nilotinibu, sunitinibu, ibrutinibu, ribociklibu) [substráty CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitorů tyrosinkináz metabolizovaných cestou CYP3A4.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz a pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4).
Venetoklax [substrát CYP3A]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace venetoklaxu.	Na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu je souběžné podávání vorikonazolu <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3). V období stabilního denního dávkování je nutné snížení dávky venetoklaxu dle pokynů v

		informacích pro předepisování venetoklaxu; doporučuje se pečlivé monitorování známek toxicity.
Vinka alkaloidy (včetně, ale nikoli pouze: vinkristinu a vinblastinu) [substráty CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vést k neurotoxicitě.	Má být zváženo 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 a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
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.	
<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]  300 mg QD  300 mg QD (souběžně podáváný s vorikonazolem 400 mg BID)*	  Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 49 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 69 %  Fenytoin C <sub>max</sub> ↑ 67 % Fenytoin AUC <sub>τ</sub> ↑ 81 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 34 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 39 %	  Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.  Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg perorálně BID (ze 100 mg na 200 mg perorálně BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2).
<b>Antidiabetika</b>		
Deriváty sulfonylurey (včetně, ale nikoli pouze: tolbutamidu, glipizidu, glyburidu) [substráty CYP2C9]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a způsobuje hypoglykémii.	Doporučuje se pečlivé monitorování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.
<b>Antimykotika</b>		

Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 57 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 79 % Flukonazol C <sub>max</sub> ND Flukonazol AUC <sub>τ</sub> ND	Snížení dávky a/nebo frekvence podávání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.
<b>Antihistaminika</b>		
Astemizol [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku <i>torsade 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>torsade 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>τ</sub> ↔ Vorikonazol C <sub>max</sub> ↔ Vorikonazol AUC <sub>τ</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>τ</sub> ↔ Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 66 % Vorikonazol AUC <sub>τ</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>τ</sub> ↓ 13 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 24 % Vorikonazol AUC <sub>τ</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)		

<p>[induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz <math>C_{max}</math> ↑ 38 %  Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 44 %  Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 61 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 77 %</p> <p>V porovnání s efavirenzem 600 mg QD:  Efavirenz <math>C_{max}</math> ↔  Efavirenz <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 17 %</p> <p>V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID:  Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 23 %  Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 7 %</p>	<p>Podávání vorikonazolu ve standardních dávkách a efavirensu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).</p> <p>Vorikonazol lze podávat souběžně s efavirenzem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg BID a dávka efavirensu 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).</p>
<p>Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (včetně, ale nikoli pouze: delavirdinu, nevirapinu)*  [substráty, inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450]</p>	<p>Nebylo klinicky zkoumáno. Studie <i>in vitro</i> ukazují, že NNRTI mohou inhibovat metabolismus vorikonazolu a vorikonazol může inhibovat metabolismus NNRTI. Poznatky o účinku efavirensu na vorikonazol naznačují, že NNRTI může indukovat metabolismus vorikonazolu.</p>	<p>Doporučuje se pečlivé monitorování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti a může být nezbytná úprava dávky.</p>
<p><b>Antipsychotika</b></p>		
<p>Lurasidon  [substrát CYP3A4]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu.</p>	<p><b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)</p>
<p>Pimozid  [substrát CYP3A4]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku <i>torsade de pointes</i>.</p>	<p><b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)</p>
<p><b>Antivirotika</b></p>		
<p>Letermovir  [induktor CYP2C9 a CYP2C19]</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 39 %  Vorikonazol <math>AUC_{0-12}</math> ↓ 44 %  Vorikonazol <math>C_{12}</math> ↓ 51 %</p>	<p>Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu a letermoviru nelze vyhnout, je třeba sledovat případnou ztrátu účinnosti vorikonazolu.</p>
<p><b>Benzodiazepiny</b></p>		
<p>[substráty CYP3A4]  Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávislé publikované studii:  Midazolam <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,7násobek</p>	<p>Má být zvaženo snížení dávky benzodiazepinů.</p>

Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Midazolam $C_{max}$ ↑ 3,8násobek Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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 prodloužení 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>torsade 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>torsade 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 $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Imunosupresiva</b>		

[substráty CYP3A4]		
Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Sirolimus $C_{max}$ ↑ 6,6násobek Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11násobek	Souběžné podávání vorikonazolu a sirolimu je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).
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).
Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledviny užívajících dlouhodobě cyklosporin)	Cyklosporin $C_{max}$ ↑ 13 % Cyklosporin $AUC_{\tau}$ ↑ 70 %	Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyklosporinem se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pečlivě monitorovat hladinu cyklosporinu. Zvýšené hladiny cyklosporinu jsou spojeny s nefrotoxicitou. Při ukončení léčby vorikonazolem se musí hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovat a dávku podle potřeby zvýšit.
Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)	Takrolimus $C_{max}$ ↑ 117 % Takrolimus $AUC_t$ ↑ 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. Při ukončení léčby vorikonazolem se musí hladiny takrolimu pečlivě monitorovat a dávku podle potřeby zvýšit.
Voklosporin	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace voklosporinu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Kyselina mykofenolová (1 g v jednorázové dávce) [substrát UDPglukuronyltransferázy]	Kyselina mykofenolová $C_{max}$ ↔ Kyselina mykofenolová $AUC_t$ ↔	Žádná úprava dávky
<b>Hypolipidemika / inhibitory HMG-CoA reductázy</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 rhabdomyolýze.	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu a statinů metabolizovaných cestou CYP3A4 nelze vyhnout, má se zvážit snížení dávky statinu.
<b>Selektivní nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MR)</b>		
Finerenon [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace finerenonu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Eplerenon [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace eplerenonu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID)</b>		
[substráty CYP2C9]		Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Může být nutné snížení dávky NSAID.
Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce)	S-ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %	
Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	
<b>Opioidy</b>		
Dlouhodobě účinkující opiáty [substráty CYP3A4]		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.
Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Oxykodon $C_{max}$ ↑ 1,7násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6násobek	
Methadon (32–100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-methadon (aktivní) $C_{max}$ ↑ 31 % R-methadon (aktivní) $AUC_t$ ↑ 47 % S-methadon $C_{max}$ ↑ 65 % S-methadon $AUC_t$ ↑ 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]		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.
Alfentanil (20 µg/kg v jednorázové dávce se souběžně podaným naloxonem)	V nezávislé publikované studii: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6násobek	
Fentanyl (5 µg/kg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii: Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34násobek	

<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>τ</sub> ↑ 61 % Norethisteron C <sub>max</sub> ↑ 15 % Norethisteron AUC <sub>τ</sub> ↑ 53 % Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 14 % Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 46 %	Kromě monitorování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje monitorování nežádoucích účinků souvisejících s perorálními kontraceptivy.
<b>Steroidy</b>		
Kortikosteroidy Prednisolon (60 mg v jednorázové dávce) [substrát CYP3A4]	Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11 % Prednisolon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34 %	Žádná úprava dávky Pacienti dlouhodobě léčení vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě monitorováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).
<b>Antagonisté vasopresinových receptorů</b>		
Tolvaptan [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 přípravku Vorikonazol Sandoz u těhotných žen není k dispozici dostatek informací.

Studie se zvířaty 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 přípravek Vorikonazol Sandoz během těhotenství používat.

##### Ženy v reprodukčním věku

Ženy v reprodukčním věku musí během léčby vždy používat účinnou kontracepci.

##### Kojení

Vylučování vorikonazolu do mateřského mléka nebylo zkoumáno. Při zahájení léčby přípravkem Vorikonazol Sandoz je nutno ukončit kojení.

##### Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána žádná porucha fertility u samic a samců potkanů (viz bod 5.3).

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

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 2 000 jedinců (včetně 1 603 pacientů v terapeutických studiích) a dalších 270 dospělých ve studiích profylaxe. To představuje heterogenní populaci zahrnující pacienty s hematologickými malignitami, pacienty infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

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

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

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

Kategorie četností jsou vyjádřeny jako velmi časté ( $> 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
<b>Infekce a infestace</b>	
Časté	Sinusitida
Méně časté	Pseudomembranózní kolitida
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
Časté	Spinocelulární karcinom (včetně kožního SCC <i>in situ</i> nebo Bowenovy choroby)*, **
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté	Agranulocytóza <sup>1</sup> , pancytopenie, leukopenie, trombocytopenie <sup>2</sup> , anémie
Méně časté	Selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eozinofilie
Vzácné	Diseminovaná intravaskulární koagulace
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Hypersenzitivita
Vzácné	Anafylaktoidní reakce

<b>Endokrinní poruchy</b>	
Méně časté	Nedostatečnost nadledvin, hypotyreóza
Vzácné	Hypertyreóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Periferní edém
Časté	Hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie*
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stav zmatenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolest hlavy
Časté	Křeče, třes, parestezie, hypertonie <sup>3</sup> , somnolence, synkopa, závrať
Méně časté	Otok mozku, encefalopatie <sup>4</sup> , extrapyramidová porucha <sup>5</sup> , periferní neuropatie, ataxie, hypestezie, dysgeuzie
Vzácné	Hepatální encefalopatie, Guillain-Barreův syndrom, nystagmus
<b>Poruchy oka</b>	
Velmi časté	Zhoršené vidění <sup>6</sup> ,
Časté	Retinální krvácení
Méně časté	Papiloedém <sup>8</sup> , porucha optického nervu <sup>7</sup> , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida
Vzácné	Atrofie optického nervu, zákal rohovky
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Vzácné	Hypoakuze, vertigo, tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	Supraventrikulární arytmie, supraventrikulární tachykardie, bradykardie
Méně časté	Ventrikulární fibrilace, ventrikulární extrasystoly, supraventrikulární tachykardie, ventrikulární tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu,
Vzácné	Torsade de pointes, kompletní atrioventrikulární blokáda, blokáda Tawarova raménka, nodální rytmus
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hypotenze, flebitida
Vzácné	Tromboflebitida, lymfangitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Dechová tíseň <sup>9</sup>
Časté	Syndrom akutní dechové tísně, otok plic
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem
Časté	Cheilitida, gingivitida, dyspepsie, zácpa
Méně časté	Peritonitida, pankreatitida, otok jazyka, duodenitida, gastroenteritida, glositida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Velmi časté	Abnormální funkční jaterní test
Časté	Žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida <sup>10</sup>

Vzácné	Selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Vyrážka
Časté	Exfoliativní dermatitida, makulopapulózní vyrážka, pruritus, alopecie, erytém, fototoxicita**
Méně časté	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>8</sup> , kopřivka, alergická dermatitida, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, purpura, ekzém
Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza <sup>8</sup> , erythema multiforme, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>8</sup> , angioedém, psoriáza, aktinická keratóza*, pseudoporfyrie, polékový kožní výsev
Není známo	Kožní lupus erythematoses*, ephelides*, lentigo*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Bolest zad
Méně časté	Artritida, periostitida*, **
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	Akutní selhání ledvin, hematurie
Méně časté	Renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Pyrexie
Časté	Bolest na hrudi, otok obličeje <sup>11</sup> , astenie, třesavka
Méně časté	Onemocnění podobající se chřipce, reakce v místě infuze
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Méně časté	Zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi

\*Nežádoucí reakce zjištěna po uvedení 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

#### *Poruchy zraku*

V klinických studiích byla postižení zraku (kam spadá rozmazané vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvoslepost, cyanopsie, poruchy oka, halo vidění, šeroslepost, oscilopsie, fotopsie, scintilující skotom, snížená zraková ostrost, vizuální jasnost, výpadek zorného pole, zákalky ve sklivci a xantopsie) při užívání vorikonazolu velmi častá. Tato postižení zraku byla přechodné a plně reverzibilní, přičemž většina případů spontánně odezněla do 60 minut, a nebylo pozorováno dlouhodobé klinicky významné působení na zrak. Bylo prokázáno zmírnění při opakování dávek vorikonazolu. Postižení zraku byla obvykle mírného rázu, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly

spojovány s dlouhodobými následky. Postižení zraku mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

Mechanismus účinku není znám, ačkoli 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 poregistračního sledování bylo hlášeno prodloužené trvání nežádoucích účinků na zrak (viz bod 4.4).

#### *Dermatologické reakce*

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

Jestliže dojde u pacienta k rozvoji vyrážky, je třeba ho důkladně sledovat a v případě progresu léze přípravek Vorikonazol Sandoz 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 dlaždicobuněčného karcinomu kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby); mechanismus účinku nebyl stanoven (viz bod 4.4).

#### *Funkční jaterní testy*

Celková incidence zvýšení aminotransferáz na více než trojnásobek ULN (jež nebylo nutně spojeno s nežádoucím účinkem) dosáhla v klinickém programu hodnocení vorikonazolu 18 % (319/1 768) dospělých jedinců a 25,8 % (73/283) u dětí, jímž byl vorikonazol podáván souhrnně z terapeutických nebo profylaktických důvodů. Abnormality jaterních testů mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami. Většina abnormálních hodnot jaterních testů buď vymizela během léčby bez úpravy dávky, nebo po úpravě dávky, včetně ukončení terapie.

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

#### *Profylaxe*

V otevřené, srovnávací, multicentrické studii porovnávající vorikonazol a itraconazol jako primární profylaxi u dospělých a dospívajících příjemců alogenních HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI bylo hlášeno trvalé ukončení užívání vorikonazolu v důsledku nežádoucích příhod u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itraconazolem. 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 itraconazolem.

#### *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 erytému) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a papilodém (1).

U 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. Při předávkování může hemodialýza pomoci při odstraňování vorikonazolu z organismu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty; ATC kód: J02A C03

#### Mechanismus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 $\alpha$ -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 $\alpha$ -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek vorikonazolu. Vorikonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

V 10 terapeutických studiích byla střední hodnota průměrných a maximálních plazmatických koncentrací u jednotlivých jedinců ve všech studiích 2 425 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 1 193 až 4 380 ng/ml) a 3 742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2 027 až 6 302 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 dávky 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 definována jako částečná nebo úplná odpověď byla prokázána pro druhy *Aspergillus* včetně *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, druhy *Candida*, včetně *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* a omezené počty *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, druhy *Scedosporium*, včetně *S. apiospermum*, *S. prolificans* a druhy *Fusarium*.

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

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

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

#### Hraniční hodnoty

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

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

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

#### Hraniční hodnoty pro testování citlivosti

---

Interpretační kritéria MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro testování citlivosti pro vorikonazol byla stanovena Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) a jsou uvedena zde: [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 druhu *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 by mohla být léčba převedena na perorální formu v dávce 200 mg každých 12 hodin. Střední doba léčby vorikonazolem i.v. byla 10 dnů (rozmezí 2-85 dnů). Střední doba léčby perorální formou vorikonazolu následující po léčbě i.v. formou vorikonazolu byla 76 dnů (rozmezí 2-232 dnů).

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

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

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

#### Kandidemie u pacientů bez neutropenie

Účinnost vorikonazolu ve srovnání s režimem amfotericinu B a následně flukonazolu v primární léčbě kandidemie byla prokázána v otevřené srovnávací studii. Ve studii bylo zahrnuto 370 pacientů bez neutropenie (ve věku nad 12 let) s prokázanou kandidemií, 248 z nich bylo léčeno vorikonazolem. 9 pacientů ze skupiny léčené vorikonazolem a 5 pacientů ze skupiny léčené amfotericinem B a následně flukonazolem mělo mykologicky prokázanou infekci hlubokých tkání. Pacienti se selháním ledvin byli z této studie vyloučeni. Medián trvání léčby byl 15 dnů v obou skupinách. V primární analýze byla úspěšná odezva, jak ji zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijnímu léčivému přípravku hodnotil Výbor pro vyhodnocení údajů (DRC – Data Review Committee), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací *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 následovaného flukonazolem.

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

Časový okamžik	Vorikonazol (N = 248)	Amfotericin B → flukonazol (N = 122)
EOT – ukončení léčby	178 (72 %)	88 (72 %)
2 týdny po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 týdnů po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 týdnů po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

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

Studie zahrnovala 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida* (včetně kandidémie, diseminované 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 infekci, jeden infekci dutin, a 3 měli diseminovanou infekci. Další čtyři pacienti s fusariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; výsledek léčby byl úspěšný u 2.

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

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

Vorikonazol byl porovnáván s itraconazolem jako primární profylaxe v otevřené, srovnávací, multicentrické studii s 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 itraconazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem u skupiny MITT činil u vorikonazolu 96 dní a u itraconazolu 68 dní.

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

Cíle studie	Vorikonazol N = 224	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 hladin 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 hladin 5%

\*\*\*Rozdíl v procentuálních podílech, 95% 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 cílem 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 dní.

Během prvního roku po HSCT se rozvinula prokázaná či pravděpodobná IMI u 7,5 % (3/40) pacientů. Tyto 3 IMI zahrnovaly: 1 případ kandidémie, 1 případ scedosporiózy (v obou případech se jednalo o 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 kandidémie (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 efektu na QTc interval zdravých dobrovolníků, byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkrřížená studie jednorázového podání třech perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přizpůsobené průměrné maximální nárůsty v QTc po 800, 1 200 a 1 600 mg dávce vorikonazolu byly 5,1, 4,8 a 8,2 ms, po 800 mg dávce ketokonazolu 7 ms. Nikdo z účastníků studie v žádné skupině neměl nárůst 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 novotvory lymfatické nebo hematopoetické tkáně), byly pozorované farmakokinetické vlastnosti rychlé a pravidelné absorpce, hromadění a nelineární farmakokinetika ve shodě s vlastnostmi pozorovanými u zdravých jedinců.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineární v důsledku nasycení jeho metabolismu. Se zvyšováním dávky lze pozorovat větší než úměrné zvýšení expozice. Odhaduje se, že v průměru zvyšování perorální dávky z 200 mg 2x denně na 300 mg 2x denně vede k 2,5násobnému zvýšení expozice ( $AUC_{\tau}$ ). 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. 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.

### Absorpce

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

### Biotransformace

*In vitro* studie ukázaly, že vorikonazol je metabolizován 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 3-5 %. Studie provedené u zdravých jedinců bělošské a japonské populace ukázaly, že expozice vorikonazolu ( $AUC_{\tau}$ ) je u jedinců s jeho slabým metabolismem průměrně 4x 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 antitumorigenní aktivitu a k celkové účinnosti vorikonazolu nepřispívá.

### Eliminace

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

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

Terminální poločas vorikonazolu závisí na dávce a při (perorální) dávce 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 18-45). 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 jedinci*

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 (18-45 let). Žádné významné rozdíly v hodnotách  $C_{\max}$  a  $AUC_{\tau}$  nebyly pozorovány mezi zdravými staršími ženami ( $\geq 65$  let) a zdravými mladými ženami (18-45 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).

#### *Pediatriká 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 (po použití prášku pro perorální suspenzi) 4 mg/kg, 6 mg/kg a 200 mg 2x denně bylo hodnoceno ve 3 pediatrikách 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 jedné 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 intravenózní udržovací 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 malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

Systémové expozice vorikonazolu u většiny adolescentních pacientů byly srovnatelné s expozicemi u dospělých užívajících stejný dávkovací režim. 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 by adolescenti ve věku 12-14 let vážící méně než 50 kg měli 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 mírnou (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 plazmatické bílkoviny byla u jedinců s různým stupněm poruchy funkce ledvin podobná (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

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

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

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

Studie toxicity s 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 člověka.

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 dystokii s následnou mortalitou u matek a snižoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na porod jsou pravděpodobně zprostředkovávány druhově specifickými mechanismy, včetně snížení hladin estradiolu, a jsou ve shodě s účinky pozorovanými u jiných azolových antimykotik.

Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádnou poruchu fertility samic nebo samců potkanů při expozicích podobných hodnotám dosaženým u lidí při podávání terapeutických dávek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktózy  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Povidon  
Magnesium-stearát

*Potahová vrstva:*

Hypromelóza 2910/6 (E 464)  
Monohydrát laktózy  
Oxid titaničitý (E 171)  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety jsou baleny do PVC/PVDC/Al blistru a vloženy do krabičky.

Velikosti balení:

2,10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500, 1000 potahovaných tablet.

Potahované tablety jsou baleny v HDPE lahvičce se šroubovacím dětským bezpečnostním uzávěrem a vloženy do krabičky.

Velikosti balení:

30, 50, 56, 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

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

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

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

26/317/13-C

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

Datum první registrace: 11. 9. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 2. 2018

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 3. 2026