

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole AGmed 200 mg prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 88,74 mg sodíku a 2 400 mg hydroxypropylbetadexu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý nebo téměř bílý lyofilizovaný prášek

pH: 5,0 - 7,0

Osmolalita: 530 mosmol/kg  $\pm$  10 %

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Vorikonazol je širokospektré triazolové antimykotikum a je indikován u dospělých a dětí od 2 let v následujících případech:

Léčba invazivní aspergilózy.

Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.

Léčba závažných invazivních infekcí vyvolaných druhy *Candida* (včetně *C. krusei*) rezistentními na flukonazol.

Léčba závažných mykotických infekcí vyvolaných *Scedoporium* spp. a *Fusarium* spp.

Přípravek Voriconazole AGmed se má podávat 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 je hypokalemie, hypomagnezemie a hypokalcemie, mají být monitorovány a v případě potřeby korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).

Přípravek Voriconazole AGmed se doporučuje podávat rychlostí maximálně 3 mg/kg za hodinu po dobu 1 až 3 hodin.

### Léčba

#### *Dospělí*

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

Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka:

	Intravenózní	Perorální	
		Pacienti s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší*	Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg*
<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

\* Týká se rovněž pacientů od 15 let.

#### 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). Klinické údaje pro stanovení bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu při dlouhodobé léčbě jsou omezené (viz bod 5.2).

#### Úprava dávky (dospělí)

Pokud pacient nesnáší intravenózní léčbu s dávkováním 4 mg/kg 2x denně, snižte dávku na 3 mg/kg 2x denně.

Pokud je odpověď pacienta na léčbu nedostatečná, je možné zvýšit udržovací dávku na 300 mg 2x denně podávaných perorálně. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg může být perorální dávka zvýšena na 150 mg 2x denně.

Pokud pacient nesnáší léčbu těmito vysokými dávkami, snižte perorální udržovací dávku postupně po 50 mg až na 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 immunokompromitovaných 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 2násobně 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 (děti [2 až < 12 let] a mladší 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.

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

#### Profylaxe u dospělých, dospívajících a dětí

Profylaxe se má zahájit v den transplantace a může být podávána až po dobu 100 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 pouze po dobu až 180 dnů po transplantaci 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). Klinické údaje pro stanovení bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu při dlouhodobé léčbě jsou omezené (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 užití jiných antimykotických přípravků (viz body 4.4 a 4.8).

#### Úprava dávkování v případě souběžného podávání

Rifabutin nebo fentyoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg intravenózně 2x 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 efavirensu se sníží o 50 %, t.j. na 300 mg 1x denně. Po ukončení léčby vorikonazolem se má efavirenz podávat opět v původní dávce (viz body 4.4 a 4.5).

#### Starší osoby

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

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min), dochází k hromadění intravenózního vehikula, hydroxypropylbetadexu. Těmto pacientům, pokud posouzení poměru rizika a terapeutického přínosu neospravedlní podání intravenózního vorikonazolu, je třeba podávat vorikonazol perorálně. U těchto pacientů je nutno důsledně monitorovat koncentrace kreatininu v séru, a při jejich zvýšení je třeba zvážit přechod na perorální terapii vorikonazolem (viz bod 5.2). Použití u pacientů, kteří nepodstupují hemodialýzu, se nedoporučuje. Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Při 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B podle klasifikace dle Childa a Pugh), kterým se podává vorikonazol, se doporučuje užívat standardní režimy nasyčovacích dávek, ale udržovací dávku snížit na polovinu (viz bod 5.2).

Vorikonazol se u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce jater (třída 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 >5x přesahující horní hranici normálních hodnot) 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 s těžkou poruchou funkce jater je nutno pečlivě monitorovat z hlediska lékové toxicity (viz bod 4.8).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vorikonazolu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Klinické údaje pro stanovení bezpečnosti intravenózně podávaného hydroxypropylbetadexu v pediatrické populaci jsou omezené.

### Způsob podání

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

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **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 efavirenzu v dávkách 400 mg jednou denně nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.5). Pro informace o současném podávání vorikonazolu a nižších dávek efavirenzu viz bod 4.4.
- Ritonavir:  
Souběžné podávání s ritonavirem ve vysokých dávkách (400 mg a vyšší dvakrát 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 vyžaduje opatrnost (viz též bod 4.8).

##### Délka léčby

Doba léčby intravenózním přípravkem nemá trvat déle než 6 měsíců (viz bod 5.3).

##### Kardiiovaskulární

Vorikonazol je spojován s prodloužením intervalu QTc. 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 léčivé přípravky, které k jejich vzniku mohly přispívat. Vorikonazol má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s potenciálními proarytmogenními stavy, jako např.:

- Vrozené nebo získané prodloužení intervalu QTc
- Kardiomyopatie, zvláště se současným srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatická arytmie
- Souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodloužují interval QTc. Elektrolytové poruchy, jako hypokalemie, hypomagnezémie a hypokalcémie mají být monitorovány a v případě potřeby korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, zkoumající vliv jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřnásobně vyšších než obvyklá denní dávka, na interval QTc. U nikoho z účastníků nebyl zaznamenán interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms (viz bod 5.1).

##### Reakce související s podáním infuze

Při podávání intravenózní formy vorikonazolu byly pozorovány reakce, zejména zrudnutí a nauzea, související s podáním infuze. Podle závažnosti symptomů je nutno zvážit možnost ukončení léčby (viz bod 4.8).

##### Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly závažné jaterní reakce (včetně klinické hepatitidy, cholestázy a fulminantního selhání jater, včetně fatálních případů). Případy jaterních reakcí se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). Přechné jaterní reakce, včetně hepatitidy a žloutenky, se vyskytly u pacientů bez dalších identifikovatelných rizikových faktorů. Dysfunkce jater byla při vysazení terapie obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

##### Monitorování jaterní funkce

Pacienti léčení vorikonazolem musí být pečlivě monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče má zahrnovat laboratorní vyšetření jaterních funkcí (konkrétně hodnoty AST a ALT) na začátku léčby vorikonazolem a alespoň jednou týdně během prvního měsíce léčby. Délka léčby má být co možná nejkratší; pokud se však v

lčbě na základě posouzení přínosů a rizik pokračuje (viz bod 4.2), je možné snížit frekvenci monitorování na jednu 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 užívání přípravku zdůvodněno lékařským posouzením rizika a přínosu léčby.

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

#### Závažné dermatologické nežádoucí účinky

- Fototoxická

Navíc byl vorikonazol uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza, a pseudoporfyrií. 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 antitykotických 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 dáována do souvislosti s přímou inhibicí steroidogeneze azoly. U pacientů užívajících kortikosteroidy může inhibice jejich metabolismu 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 rozmazaného vidění, zánětu zrakového nervu a papiloedému (viz bod 4.8).

### Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

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

### Monitorování funkce ledvin

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

### Monitorování funkce slinivky břišní

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

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u pediatrických pacientů od 2 let. V pediatrické populaci byla zjištěna vyšší četnost zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). U dětí, dospívajících i dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezená u pediatrických pacientů ve věku 2 až méně než 12 let s malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podávání vorikonazolu.

- Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

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

### Profylaxe

V případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (hepatotoxicity, závažných kožních reakcí včetně fototoxicity a SCC, závažných nebo dlouhodobých poruch zraku a periostitidy) se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a 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 souběžně s efavirenzem, je třeba zvýšit dávku vorikonazolu na 400 mg každých 12 hodin a snížit dávku efavirenu na 300 mg každých 24 hodin (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

### Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

### Inhibitory tyrozinkinázy (substrát CYP3A4)

Při současném podávání vorikonazolu s inhibitory tyrozinkinázy metabolizovanými CYP3A4 se očekává zvýšení plazmatických koncentrací inhibitorů tyrozinkináz a rizika nežádoucích účinků. Pokud se souběžnému užívání nelze vyhnout, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrozinkináz 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 souběžného podávání vorikonazolu a ritonaviru v nízkých dávkách (100 mg 2x denně), pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika pro pacienta (viz body 4.3 a 4.5).

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

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

#### Methadon (substrát CYP3A4)

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

#### Krátkodobě působící opioidní analgetika (substráty CYP3A4)

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

#### Dlouhodobě působící opioidní analgetika (substráty CYP3A4)

Při souběžném podávání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku oxykodonu a jiných dlouhodobě působících opioidních analgetik metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opioidními analgetiky může být nezbytná (viz bod 4.5).

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

Souběžné podávání 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).

#### Pomocné látky

##### Sodík

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

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 26,62 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento přípravek je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutno vzít v úvahu zvláště u pacientů na dietě s nízkým obsahem soli.

##### Hydroxypropylbetadex

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 400 mg cyklodextrinu(ů) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 120 mg/ml, což může ovlivnit vlastnosti (např. toxicitu) léčivé látky a jiných léčivých přípravků. Bezpečnostní aspekty cyklodextrinů 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. Na základě studií na zvířatech a zkušeností u lidí se neočekávají škodlivé účinky CD v dávkách nižších než 20 mg/kg/den.

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

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

Pokud není uvedeno jinak, byly studie lékových interakcí prováděny u zdravých dospělých mužů, kteří dostávali perorálně vorikonazol v dávce 200 mg 2x denně (BID) až do dosažení ustáleného stavu. Tyto výsledky jsou relevantní pro jiné populace a cesty podání.

Pacientům, kteří současně užívají léky se schopností prodlužovat interval QTc, je třeba vorikonazol podávat s opatrností. V případech, kdy by vorikonazol mohl zvýšit plazmatické koncentrace 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 jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže (jednou denně jako "QD", dvakrát denně jako "BID", třikrát denně jako "TID" a neurčeno jako "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 nula až do poslední měřitelné koncentrace a  $AUC_{0-\infty}$  od času nula 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 souběžného podávání
<b>Antacida</b>		
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH v žaludku]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 18 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 23 %	Žádná úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]</i>	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) <i>[zvyšuje pH v žaludku]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
<b>Antiarytmika</b>		
Digoxin (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	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 torsades de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Antibakteriální léčiva</b>		
Flukloxacilin [induktor CYP450]	Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě.	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu s flukloxacilinem nelze vyhnout, je třeba sledovat potenciální ztrátu účinnosti vorikonazolu (např. terapeutickým monitorováním hladin léčiva), přičemž může být nutné dávku vorikonazolu zvýšit.
Makrolidová antibiotika  Azithromycin (500 mg QD)  Erythromycin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔  Účinek vorikonazolu na erythromycin ani na azithromycin není znám.	Žádná úprava dávky
Rifabutin [silný induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)*  300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 69 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 78 %  V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 4 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 32 %  Rifabutin $C_{max}$ ↑ 195 % Rifabutin $AUC_{\tau}$ ↑ 331 % V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 104 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 87 %	Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a rifabutinu. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg intravenózně BID nebo z 200 mg na 350 mg perorálně BID (ze 100 mg na 200 mg perorálně BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při souběžném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování úplného krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).
Rifampicin (600 mg QD) [silný induktor CYP450]	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 93 % Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 96 %	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Cytostatika</b>		
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 antikoagulancí 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)

<p>Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (souběžně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓ 49 % Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 69 %</p> <p>Fenytoin C<sub>max</sub> ↑ 67 % Fenytoin AUC<sub>τ</sub> ↑ 81 %</p> <p>V porovnání s vorikonazolem 200 mg BID: Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓ 34 % Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↓ 39 %</p>	<p>Pokud přínos nepřevažuje nad rizikem, je třeba se vyvarovat souběžného podávání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.</p> <p>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).</p>
<b>Antidiabetika</b>		
<p>Deriváty sulfonylurey (včetně, ale nikoli pouze: tolbutamidu, glipizidu, glyburidu) [substráty CYP2C9]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a způsobuje hypoglykémii.</p>	<p>Doporučuje se pečlivé monitorování glykemie. Má být zvaženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.</p>
<b>Antimykotika</b>		
<p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]</p>	<p>Vorikonazol C<sub>max</sub> ↑ 57 % Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↑ 79 % Flukonazol C<sub>max</sub> ND Flukonazol AUC<sub>τ</sub> ND</p>	<p>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.</p>
<b>Antihistaminika</b>		
<p>Astemizol [substrát CYP3A4]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsades de pointes.</p>	<p><b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)</p>
<p>Terfenadin [substrát CYP3A4]</p>	<p>I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace terfenadinu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsades de pointes.</p>	<p><b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)</p>
<b>Přípravky k léčbě infekce HIV</b>		
<p>Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]</p>	<p>Indinavir C<sub>max</sub> ↔ Indinavir AUC<sub>τ</sub> ↔ Vorikonazol C<sub>max</sub> ↔ Vorikonazol AUC<sub>τ</sub> ↔</p>	<p>Žádná úprava dávky</p>

<p>Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]</p> <p>Vysoká dávka (400 mg BID)</p> <p>Nízká dávka (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir <math>C_{max}</math> a <math>AUC_{\tau}</math> ↔ Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 66 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25 % Ritonavir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13 % Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 24 % Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39 %</p>	<p>Souběžné podávání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).</p> <p>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.</p>
<p>Další inhibitory HIV proteázy (včetně, ale nikoli pouze: sachinaviru, amprenaviru a nelfinaviru)* [substráty a inhibitory CYP3A4]</p>	<p>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.</p>	<p>Doporučuje se pečlivé monitorování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatečné účinnosti a může být nezbytná úprava dávky.</p>
<p>Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, NNRTI) [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 efavirenu 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 efavirenu 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 efavirenu 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>

<b>Antipsychotika</b>		
Lurasidon [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Pimozid [substrát CYP3A4]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsades de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Antivirotika</b>		
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 39 % Vorikonazol AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44 % Vorikonazol C <sub>12</sub> ↓ 51 %	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu a letermoviru nelze vyhnout, je třeba sledovat případnou ztrátu účinnosti vorikonazolu.
<b>Benzodiazepiny</b>		
[substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce)  Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce)  Jiné benzodiazepiny (včetně, ale nikoli pouze: triazolamu, alprazolamu)	V nezávislé publikované studii: Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7násobek  V nezávislé publikované studii: Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8násobek Midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3násobek I když to nebylo zkoumáno, vorikonazol pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 a vede k prodlouženému sedativnímu účinku.	Má být zvaženo snížení dávky benzodiazepinů.
<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 torsades de pointes.	<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) [ <i>substráty CYP3A4</i> ]	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 [ <i>substrát CYP3A4</i> ]	I když to nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace cisapridu mohou vést k prodloužení intervalu QTc a ojediněle i ke vzniku torsades de pointes.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<b>Rostlinné léčivé přípravky</b>		
Třezalka tečkovaná [ <i>induktor CYP450; induktor P-gp</i> ] 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>		
[ <i>substráty CYP3A4</i> ]  Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledviny užívajících dlouhodobě cyklosporin)  Everolimus [ <i>také substrát P-gp</i> ]  Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)  Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)  Voklosporin	  Cyklosporin C <sub>max</sub> ↑ 13 % Cyklosporin AUC <sub>τ</sub> ↑ 70 %  I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu.  V nezávislé publikované studii: Sirolimus C <sub>max</sub> ↑ 6,6násobek Sirolimus AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 11násobek  Takrolimus C <sub>max</sub> ↑ 117 % Takrolimus AUC <sub>τ</sub> ↑ 221 %  I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol	  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. <u>Při ukončení léčby vorikonazolem se musí hladiny cyklosporinu pečlivě monitorovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u> Souběžné podávání vorikonazolu a everolimu se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4).  Souběžné podávání vorikonazolu a sirolimu je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3).  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>  <b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)

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

<b>Steroidy</b>		
Kortikosteroidy  Prednisolon (60 mg v jednorázové dávce) [substrát CYP3A4]	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Žádná úprava dávky  Pacienti dlouhodobě léčení vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě monitorováni z hlediska 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 podávání vorikonazolu těhotným ženám 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 používat.

##### Ženy ve fertilním věku

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

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

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 2000 jedinců (včetně 1603 dospělých pacientů v terapeutických studiích) a dalších 270 dospělých ve studiích profylaxe. To představuje heterogenní populaci zahrnující pacienty s hematologickými

malignitami, pacienti infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienti bez neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zhoršení zraku, pyrexie, vyrážka, zvracení, nauzea, průjem, bolest 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 by 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) studií dohromady, a to podle jednotlivých tříd orgánových systémů.

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

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

Nežádoucí účinky uváděné u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol:

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Infekce a infestace		sinusitida	pseudomembranózní kolitida		
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (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, eozinofilie	diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			insuficience kůry nadledvin, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	periferní edém	hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			
Psychiatrické poruchy		deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stav zmatenosti			

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	křeče, synkopa, třes, hypertonie <sup>3</sup> , parestezie, somnolence, závrať	otok mozku, encefalopatie <sup>4</sup> , extrapyramidová porucha <sup>5</sup> , periferní neuropatie, ataxie, hypestezie, dysgeuzie	jaterní encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	zhoršené vidění <sup>6</sup>	retinální krvácení	porucha zrakového nervu <sup>7</sup> , papiloedém <sup>8</sup> , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	atrofie zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	komorová fibrilace, komorové extrasystoly, komorová tachykardie, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie	torsades de pointes, kompletní atrioventrikulární blokáda, raménková blokáda, 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,	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>8</sup> ,	toxická epidermální nekrolýza <sup>8</sup> ,	kožní lupus erythematosus

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
		makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	fototoxicita, purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>8</sup> , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev	s*, efelides*, lentigo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	artritida, periostitida*,**		
Poruchy ledvin a močových cest		akutní selhání ledvin, hematurie	renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	bolest na hrudi, otok obličeje <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 cholesteru v krvi		

\* nežádoucí účinek zjištěný 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 "Poruchy zraku" v bodě 4.8

<sup>7</sup> po uvedení přípravku na trh byl hlášen prodloužený zánět zrakového 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 byly poruchy zraku (včetně rozmazaného vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvosleposti, cyanopsie, poruchy oka, halo vidění, šerosleposti, oscilopsie, fotopsie, scintilujícího skotomu, snížené zrakové ostrosti, zrakové percepce jasu, defekt zorného pole, plovoucích zákalků ve sklivci a xantopsie) při užívání vorikonazolu velmi časté. Tyto zrakové poruchy

byly 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 opakovaných dávkách vorikonazolu. Poruchy zraku byly obvykle mírného rázu, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly spojeny s dlouhodobými následky. Poruchy zraku mohou být spojeny s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

Mechanismus účinku není znám, i když místo působení je nejspíše retina. Ve studii na zdravých dobrovolnících, 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 sledování po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno prodloužené trvání nežádoucích účinků na zrak (viz bod 4.4).

#### *Dermatologické reakce*

V klinických studiích se dermatologické reakce vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi často, ale tito pacienti měli závažná základní onemocnění a užívali více léčivých přípravků. Většina případů vyrážky byla mírné až střední intenzity. Během léčby vorikonazolem se u pacientů vyskytly i závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) (méně často), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (vzácně), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

Jestliže dojde u pacienta k rozvoji vyrážky, je třeba jej důkladně sledovat a v případě progresu lézi vorikonazol vysadit.

Byly popsány reakce fotosenzitivity, jako jsou efelides, lentigo a aktinická keratóza, zvláště během dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

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

#### *Jaterní testy*

Celková incidence zvýšení aminotransferáz na více než trojnásobek ULN (jež nebylo nutně spojeno s nežádoucím účinkem) dosáhla v klinickém programu hodnocení vorikonazolu byl 18,0 % (319/1 768) u dospělých a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientů, jimž byl vorikonazol podáván souhrnně z terapeutických nebo profylaktických důvodů. Abnormality jaterních funkčních 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. Patří sem případy žloutenky, hepatitidy a jaterního selhání vedoucí k úmrtí (viz bod 4.4).

#### *Reakce související s infuzí*

Během infuze intravenózní formy vorikonazolu zdravým jedincům došlo k rozvoji anafylaktoidního typu reakcí, včetně zrudnutí, horečky, pocení, tachykardie, pocitů svírání na hrudi, dyspnoe, mdloby, nauzey, pruritu a vyrážky. Symptomy se objevily okamžitě po zahájení infuze (viz bod 4.4).

#### *Profylaxe*

V otevřeném, srovnávacím, multicentrickém studii srovnávající vorikonazol a itraconazol jako primární profylaxi u dospělých a dospívajících příjemců alogenní HSCT bez předchozí prokázané nebo pravděpodobné IMI bylo hlášeno trvalé ukončení užívání vorikonazolu v důsledku nežádoucích účinků u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itraconazolem. Jaterní nežádoucí účinky 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 zkoumána u 288 pediatrických pacientů ve věku 2 až < 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kterým byl podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo terapeutické (105) účely v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zkoumána u dalších 158 pediatrických pacientů ve věku 2 až < 12 let sledovaných v rámci programů použití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu u pediatrické populace podobný jako u dospělých. Nicméně u pediatrických pacientů byla ve srovnání s dospělými zjištěna tendence k vyšší četnosti případů zvýšené hladiny jaterních enzymů, hlášených jako nežádoucí příhody v klinických studiích (zvýšená hladina aminotransferáz u 14,2 % pediatrických pacientů oproti 5,3 % u dospělých). Data po uvedení přípravku na trh naznačují, že u pediatrické populace by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu použití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a papilodém (1). U pediatrických pacientů byla po uvedení přípravku na trh hlášena pankreatitida.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

## **4.9 Předávkování**

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

Není známo žádné antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol je hemodialyzován s clearance 121 ml/min. Intravenózní vehikulum hydroxypropylbetadex se hemodialyzuje s clearance  $37,5 \pm 24$  ml/min. Při předávkování může hemodialýza pomoci při odstraňování vorikonazolu a hydroxypropylbetadexu z organismu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

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

### Vztahy farmakokinetiky a farmakodynamiky

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

Farmakokineticko-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 účinností 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* 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. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a druhy *Trichosporon*, včetně *T. beigelii*.

*In vitro* aktivita vůči klinickým izolátům 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 proporcionálně vyšší než hodnoty u izolátů k flukonazolu citlivých. Z tohoto důvodu má být vždy kladen důraz na druhové určení kandid. Jestliže je testování citlivosti k antimykotikům dostupné, mohou být výsledky MIC interpretovány podle hraničních hodnot stanovených Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

## EUCAST hraniční hodnoty

<b><i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i> spp.</b>	<b>Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) (mg/l)</b>	
	<b>≤S (citlivé)</b>	<b>&gt;R (rezistentní)</b>
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	nejsou stanoveny	nejsou stanoveny
<i>Candida krusei</i>	nejsou stanoveny	nejsou stanoveny
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	nejsou stanoveny	nejsou stanoveny
Hraniční hodnoty nevázané na konkrétní druh rodu <i>Candida</i> <sup>3</sup>	nejsou stanoveny	nejsou stanoveny
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	nejsou stanoveny <sup>5</sup>	nejsou stanoveny <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	nejsou stanoveny <sup>5</sup>	nejsou stanoveny <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	nejsou stanoveny <sup>5</sup>	nejsou stanoveny <sup>5</sup>
Hraniční hodnoty nevázané na konkrétní druh <sup>6</sup>	nejsou stanoveny	nejsou stanoveny

<sup>1</sup> Kmeny s hodnotami MIC vyššími než hraniční hodnoty MIC pro citlivé /intermediární (S/I) druhy jsou vzácné nebo nebyly dosud hlášeny. Identifikace a stanovení citlivosti těchto izolátů k antimykotikům se musí zopakovat, a pokud se výsledky potvrdí, izoláty se pošlou do referenční laboratoře. Dokud neexistuje důkaz o klinické odpovědi pro potvrzené izoláty s hodnotami MIC vyššími než současná hraniční hodnota rezistence, mají být hlášeny jako rezistentní. Klinické odpovědi ve výši 76 % bylo dosaženo u infekcí vyvolaných druhy uvedenými níže, kdy hodnoty MIC byly nižší než epidemiologické předěly nebo jim byly rovny. Populace divokého typu *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* jsou proto považovány za citlivé.

<sup>2</sup> Hodnoty epidemiologických předělů (ECOFF) pro tyto druhy jsou obecně vyšší než pro *C. albicans*.

<sup>3</sup> Hraniční hodnoty nevázané na konkrétní druh byly stanoveny převážně na základě PK/PD údajů a jsou nezávislé na distribuci hodnot MIC u určitých druhů rodu *Candida*. Používají se pouze pro mikroorganismy, které nemají stanoveny konkrétní hraniční hodnoty.

<sup>4</sup> Oblast technické nejistoty (ATU) je 2. Uveďte jako R s následujícím komentářem: „V některých klinických situacích (neinvazivní formy infekcí) lze použít vorikonazol za předpokladu, že je zajištěna jeho dostatečná expozice“.

<sup>5</sup> Hodnoty ECOFF pro tyto druhy jsou obecně o jedno dvojnásobné ředění vyšší než pro *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Hraniční hodnoty nevázané na konkrétní druh nebyly stanoveny.

## 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 rodu *Aspergillus*. Účinnost a přínos vorikonazolu z hlediska přežívání vůči klasickému amfotericinu B v primární léčbě akutní invazivní aspergilózy byly prokázány v otevřené, randomizované, multicentrické studii 277 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 2-85 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 spojené s téměř 100 % mortalitou).

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

#### 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 (starších 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 také 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 DRC v 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.

<i>Časový bod</i>	<i>Vorikonazol</i> (n=248)	<i>Amphotericin B</i> → <i>fluconazole</i> (n=122)
EOT – ukončení léčby	178 (72 %)	88 (72 %)
2 týdny po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 týdnů po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 týdnů po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

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

Do studie bylo zařazeno 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem rodu *Candida* (včetně kandidemie, diseminované a dalších typů invazivní kandidózy), kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. Úspěšnou odpověď zaznamenalo 24 pacientů (9 případů částečné, 15 případů úplné odpovědi). U druhů rezistentních na flukonazol jiných než *C. albicans* byl pozorován úspěšný výsledek u 3/3 infekcí vyvolaných *C. krusei* (úplná odpověď) a u 6/8 vyvolaných *C. glabrata* (5 úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

#### Infekce způsobené druhy *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* a u 2 (obě částečné odpovědi) ze 7 pacientů s infekcí vyvolanou *S. prolificans*. Kromě toho byla úspěšná odpověď pozorována u jednoho ze 3 pacientů s infekcí způsobenou 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, 1 infekci vedlejších nosních dutin, a 3 měli diseminované infekce. Další čtyři pacienti s fusariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; výsledek léčby byl úspěšný u dvou.

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 dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaktickém používání hodnoceného léku po dobu 100 dní po HSCT (bez přerušení na dobu > 14 dní) a přežití bez prokázané nebo pravděpodobné IMI po dobu 180 dní po HSCT. Modified intent-to-treat, MITT populace zahrnovala 465 příjemců alogenního HSCT, přičemž 45 % pacientů mělo AML. 58 % všech pacientů podstoupilo myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným přípravkem byla zahájena ihned po HSCT: 224 pacientů 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 cílové parametry studie:

Cílové parametry studie	Vorikonazol n=224	Itraconazol 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 používání hodnoceného léku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %; 0,2 %)	0,0813

\* Primární cílový parametr studie

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

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

## AML

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

\* primární cílový parametr studie

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

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

## Myeloablativní přípravné režimy

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

\* Primární cílový parametr studie

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

\*\*\* Rozdíl v procentuálních podílech, 95 % CI získaný po 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 scedosporiózy (v obou případech se jednalo o relaps předchozí IMI) a 1 případ zygomykózy. Míra přežití ke dni 180 činila 80,0 % (32/40) a v 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.

## Pediatriká populace

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

### Klinické studie zkoumající interval QTc

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Obecné farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vorikonazolu byla hodnocena u zdravých jedinců, zvláštních populací a pacientů. Při perorálním podávání dávky 200 mg nebo 300 mg 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, kumulace 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 u i.v. formy 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 ke kumulaci při podávání dávky 2x denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne 6. dne.

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

### Absorpce

Po perorálním podání se vorikonazol rychle a téměř úplně absorbuje, přičemž maximálních plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) se dosáhne během 1-2 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost vorikonazolu po perorálním podání se odhaduje na 96 %. Při podávání opakovaných dávek vorikonazolu spolu s jídlem o vysokém obsahu tuků se sníží hodnota  $C_{max}$  o 34 % a hodnota  $AUC_{\tau}$  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 rámci programu použití 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 bělochů a černochů dosahuje prevalence jedinců se slabým metabolismem vorikonazolu 3-5 %. Studie provedené u zdravých bělochů a Japonců ukázaly, že expozice vorikonazolu ( $AUC_{\tau}$ ) je u jedinců s jeho slabým metabolismem průměrně 4násobně vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolismem.

Jedinci, kteří jsou heterozygotní extenzivní metabolizátoři, vykazují v průměru 2násobně 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 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 kumulace ani eliminace 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 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. Profily bezpečnosti a plazmatické koncentrace u mužů a žen byly podobné. Žádná úprava dávek podle pohlaví tedy není nutná.

#### *Starší osoby*

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

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 pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let a 26 imunokompromitovaných dospívajících pacientů ve věku 12 až < 17 let. Vícenásobné intravenózní dávky 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg 2x denně a vícenásobné perorální dávky (po použití 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 pediatrických pacientů byla v porovnání s dospělými pozorována větší variabilita mezi subjekty.

Ze srovnání farmakokinetických údajů pediatrické 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 2násobně vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

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

Systémové expozice vorikonazolu u většiny dospívajících pacientů byly srovnatelné s expozicemi u dospělých se stejným dávkovacím režimem. Nicméně u některých mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností byly pozorovány nižší systémové expozice vorikonazolu v porovnání s dospělými. Je pravděpodobné, že u těchto subjektů může být vorikonazol metabolizován spíše jako u dětí než u dospívajících/dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy mají být dospívajícím ve věku 12 až 14 let s tělesnou hmotností méně než 50 kg podávány dětské dávky (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s normální funkcí ledvin má farmakokinetický profil hydroxypropylbetadexu, složky intravenózního přípravku vorikonazolu, krátký poločas 1 až 2 hodiny a nevykazuje žádnou kumulaci po sobě následujících denních dávkách. U zdravých osob a u pacientů s mírnou až těžkou renální insuficiencí se většina (> 85 %) dávky 8 g hydroxypropylbetadexu vyloučí močí. U subjektů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly hodnoty poločasu oproti normálním hodnotám zvýšeny přibližně dvou-, čtyř- resp. šestinásobně. U těchto pacientů mohou po sobě následující infuze vést ke kumulaci hydroxypropylbetadexu až do dosažení ustáleného stavu. Hydroxypropylbetadex se odstraňuje hemodialýzou s clearance  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Porucha funkce jater*

Po perorální jednorázové dávce (200 mg) byla AUC o 233 % vyšší u subjektů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou (třída A a B podle klasifikace dle Childa a Pugh) ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater. Vazba vorikonazolu na bílkoviny nebyla zhoršenou funkcí jater ovlivněna.

Ve studii s perorálním podáváním více dávek byla  $AUC_{\tau}$  podobná u subjektů se středně těžkou jaterní cirhózou (třída B podle klasifikace dle Childa a Pugh), kterým byla podávána udržovací dávka 100 mg dvakrát denně, a u subjektů s normální jaterní funkcí, kterým byla podávána dávka 200 mg dvakrát denně. U pacientů s těžkou jaterní cirhózou (třída C podle klasifikace dle Childa a Pugh) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje (viz body 4.2 a 4.4).

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

Studie toxicity opakovaných dávek vorikonazolu ukázaly, že cílovým orgánem jsou játra. K hepatotoxicitě docházelo při plazmatických expozicích podobných těm, které byly získány při terapeutických dávkách u člověka, což je společné s jinými antimykotiky. U potkanů, myši a psů vorikonazol rovněž vyvolal minimální změny nadledvin. Konvenční farmakologické studie bezpečnosti, genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V reprodukčních studiích bylo zjištěno, že vorikonazol je teratogenní u potkanů a embryotoxický u králíků při systémové expozici rovnající se hodnotám dosažených u člověka při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů při expozicích nižších, než jsou hodnoty dosahované u člověka při terapeutických dávkách, prodlužoval vorikonazol délku gestace a vrhu a vyvolával dystokii s následnou mortalitou u matek a zkracoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na vrh jsou pravděpodobně zprostředkovány druhově specifickými mechanismy včetně snížení koncentrací estradiolu a jsou ve shodě s účinky pozorovanými u jiných azolových antimykotik. Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádné poškození fertility samic nebo samců potkanů při expozicích rovnajících se hodnotám dosažených u člověka při podávání terapeutických dávek.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

### 6.2 Inkompatibility

Přípravek Voriconazole AGmed se nesmí podávat stejnou infuzní linkou ani kanylou souběžně s jinými intravenózními přípravky. Po ukončení infuze vorikonazolu může být infuzní linka použita pro podávání jiných intravenózních přípravků.

Krevní deriváty a krátkodobá infuze koncentrovaných roztoků elektrolytů: Elektrolytové poruchy jako je hypokalemie, hypomagnezemie a hypokalcemie musí být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz body 4.2 a 4.4). Voriconazole AGmed nesmí být podán současně s jinými krevními deriváty nebo koncentrovanými roztoky elektrolytů, ani když obě infuze probíhají oddělenými infuzními linkami.

Celková parenterální výživa: Celková parenterální výživa (TPN) nemusí být přerušena, je-li předepsána spolu s přípravkem Voriconazole AGmed, ale musí být podávána zvláštní infuzní linkou. Je-li podávána vícecestným katetrem, musí být TPN podána za použití jiného portu, než který je použit pro infuzi přípravku Voriconazole AGmed. Voriconazole AGmed se nesmí ředit 4,2 % infuzním roztokem bikarbonátu sodného. Kompatibilita s jinými koncentracemi není známa.

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

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rekonstituovaný a zředěný přípravek

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

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

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

25 ml injekční lahvička z čirého skla třídy I s šedou chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým červeným odtrhovacím těsněním.

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

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Prášek se rekonstituuje buď s 19 ml vody pro injekci, nebo s 19 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se získal extrahovatelný objem 20 ml čirého koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Pokud vakuum nevtáhne rozpouštědlo do injekční lahvičky, injekční lahvičku s přípravkem Voriconazole AGmed zlikvidujte. Doporučuje se použít standardní 20 ml (neautomatizovanou) injekční stříkačku, aby bylo zajištěno, že bude dodáno přesné množství (19,0 ml) vody pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a jakýkoli nepoužitý roztok má být zlikvidován. Mají se používat pouze čiré roztoky bez částic.

Pro podání se požadovaný objem rekonstituovaného koncentrátu přidá k doporučenému kompatibilnímu infuznímu roztoku (podrobně popsánému níže), aby se získal konečný roztok vorikonazolu obsahující 0,5-5 mg/ml.

### **Požadované objemy koncentrátu 10 mg/ml přípravku Voriconazole AGmed**

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

Rekonstituovaný roztok lze naředit za použití:

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

Intravenózní infuze složeného mléčnanu sodného

Intravenózní infuze 5 % glukózy a Ringerova roztoku s mléčnanem

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

Intravenózní infuze 5 % glukózy

Intravenózní infuze 5 % glukózy v 20 mekv chloridu draselného

Intravenózní infuze 0,45 % chloridu sodného

Intravenózní infuze 5 % glukózy a 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného

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

Další informace pro lékaře a zdravotnické pracovníky naleznete na konci příbalové informace.

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

AGmed s.r.o.  
Brandlova 1243/8  
Moravská Ostrava, 702 00 Ostrava  
Česká republika

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

26/416/22-C

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

Datum první registrace: 14. 11. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 5. 2026