

SOUHR ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vorikonazol Viatris 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 256,4 mg monohydrátu laktózy (v jádru a potahové vrstvě tablety).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé nebo téměř bílé potahované tablety, tvaru tobolky, bikonvexní, s vyraženým "M164" na jedné straně a bez značení na druhé straně. Rozměry: 15,5 mm x 7,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Léčba invazivní aspergilózy.
- Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.
- Léčba závažných invazivních infekcí vyvolaných druhy *Candida* (včetně *C. krusei*) rezistentních vůči flukonazolu.
- Léčba závažných mykotických infekcí vyvolaných druhy *Scedosporium* a *Fusarium*.

Vorikonazol Viatris 200 mg má být podáván primárně pacientům s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Vorikonazol je k dispozici také ve formě přípravků pro nitrožilní infuzi.

Léčba

Dospělí

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

Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka:

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

*Vztahuje se i na pacienty ve věku 15 let a více

Tableta přípravku Vorikonazol Viatris 200 mg je nedělitelná, v případě nutnosti úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Délka léčby

Délka léčby má být co možná nejkratší v závislosti na klinické a mykologické odpovědi pacienta. Dlouhodobá expozice vorikonazolu delší než 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1).

Úprava dávky (dospělí)

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

Pokud pacienti nesnášejí léčbu těmito vyššími dávkami, snižujte perorální dávku po 50 mg na udržovací dávku 200 mg 2x denně (nebo 100 mg 2x denně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg).

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny níže.

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

Vorikonazol má být dávkován jako u dětí, protože tyto mladí dospívající metabolizují vorikonazol spíše jako děti než jako dospělí.

Doporučený dávkovací režim je následující:

	Intravenózní	Perorální
Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)	9 mg/kg každých 12 hodin	Není doporučeno
Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)	8 mg/kg 2x denně	9 mg/kg 2x denně (maximální dávka je 350 mg 2x denně)

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

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

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

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

Vorikonazol má být dávkován jako u dospělých.

Úprava dávky (dětí 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 (nebo postupně po 50 mg, pokud byla podaná počáteční maximální perorální dávka 350 mg). Pokud pacienti nejsou schopni léčbu snášet, je nutné snižovat dávku postupně po 1 mg/kg (nebo postupně po 50 mg, pokud byla podaná počáteční maximální perorální dávka 350 mg).

Použití u dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let s poruchou funkce jater nebo ledvin nebylo studováno (viz body 4.8 a bod 5.2).

Profylaxe u dospělých a dětí

Profylaxe má být zahájena v den transplantace a může být podávána po dobu až 100 dnů. Profylaxe má být co možná nejkratší závislosti na míře rizika rozvoje invazivní mykotické infekce (IFI), definované neutropenií nebo imunosupresí. Profylaxe může pokračovat až po dobu 180 dnů po transplantaci pouze v případě pokračující imunosuprese nebo reakce štěpu proti hostiteli (GvHD – graft versus host disease) (viz bod 5.1).

Dávkování

Doporučený režim dávkování u profylaxe je stejný jako u léčby jednotlivých věkových skupin. Řiďte se prosím výše uvedenými tabulkami pro léčbu.

Délka profylaxe

Bezpečnost a účinnost vorikonazolu při používání delším než 180 dnů nebyla dostatečně zkoumána v klinických studiích.

Užívání vorikonazolu v profylaxi delší než 180 dní (6 měsíců) vyžaduje pečlivé zvážení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a bod 5.1).

Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi

Úprava dávkování

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

Úprava dávkování v případě souběžného podávání

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

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika perorálně podávaného vorikonazolu není poruchou funkce ledvin ovlivněna. Proto

není nutno perorální dávku u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nijak upravovat (viz bod 5.2).

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

Porucha funkce jater

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

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

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

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 poruchou funkce jater je nutno pečlivě monitorovat z hlediska lékové toxicity (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Vorikonazol Viatris 200 mg je nutno užívat minimálně jednu hodinu před jídlem nebo jednu hodinu po jídle.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- souběžné podávání se substráty CYP3A4, terfenadinem, astemizolem, cisapridem, pimozidem, chinidinem nebo ivabradinem protože zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léků mohou vést k prodloužení QT intervalu a vzácně i ke vzniku *torsades de pointes* (viz bod 4.5).
- souběžné podávání s rifampicinem, karbamazepinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou tato léčiva pravděpodobně léky výrazně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu (viz bod 4.5).
- souběžné podávání standardních dávek vorikonazolu a vysoké dávky efavirenzu (400 mg a více jednou denně) je kontraindikováno, protože efavirenz v této dávce významně snižuje koncentraci vorikonazolu v plazmě u zdravých dobrovolníků. Vorikonazol také významně zvyšuje plazmatické koncentrace efavirenzu (viz bod 4.5, u nižších dávek viz bod 4.4).
- souběžné podávání s ritonavirem ve vysokých dávkách (400 mg a vyšší 2x denně), protože ritonavir výrazně snižuje plazmatické koncentrace vorikonazolu u zdravých jedinců při těchto

dávkách (viz bod 4.5, nižší dávky viz bod 4.4).

- souběžné podávání s námelovými alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin), které jsou substráty CYP3A4, protože zvýšené plazmatické koncentrace těchto léků mohou vést k ergotismu (viz bod 4.5).
- souběžné podávání se sirolimem, protože vorikonazol může výrazně zvyšovat plazmatické koncentrace sirolimu (viz bod 4.5).
- souběžné podávání vorikonazolu s naloxegolem, substrátem CYP3A4, protože zvýšené plazmatické koncentrace naloxegolu mohou vyvolat abstinenční příznaky související s opiáty (viz bod 4.5).
- souběžné podávání vorikonazolu s tolvaptanem, protože silné inhibitory CYP3A4, jako je vorikonazol, významně zvyšují plazmatické koncentrace tolvaptanu (viz bod 4.5).
- souběžné podávání vorikonazolu s lurasidonem, protože významná zvýšení expozice lurasidonu s sebou nesou potenciál závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5).
- souběžné podávání vorikonazolu a venetoklaxu na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu, neboť je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu a zvýší riziko syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Přípravek Vorikonazol Viatris 200 mg je třeba předepisovat pacientům s hypersenzitivou na jiné azoly s opatrností (viz též bod 4.8).

Kardiovaskulární

Vorikonazol bývá spojován s prodloužením QTc intervalu. Vzácné případy *torsades de pointes* byly zaznamenány u pacientů, užívajících vorikonazol, kteří měli rizikové faktory, jako je například anamnéza kardiotoxické chemoterapie, kardiomyopatie, hypokalemie a souběžně užívali léčivé přípravky, které mohly k jejich rozvoji přispívat. Vorikonazol má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s potenciálními proarytmickými stavy, jako např.:

- vrozené nebo získané prodloužení QTc intervalu
- kardiomyopatie, zvláště se současným srdečním selháním
- sinusová bradykardie
- existující symptomatická arytmie
- souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval.

Elektrolytové poruchy, jako hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie, mají být v případě potřeby před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem monitorovány a korigovány (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, zkoumající efekt jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřikrát větších než obvyklá denní dávka, na QTc interval. U nikoho z účastníků studie nebyl zaznamenán interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms (viz bod 5.1).

Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly závažné jaterní reakce (včetně klinické hepatitidy, cholestázy a fulminantního selhání jater, včetně fatálních případů). Případy jaterních reakcí

se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). Přechodné jaterní reakce, včetně hepatitidy a žloutenky, se vyskytly u pacientů bez dalších identifikovaných rizikových faktorů. Dysfunkce jater byla při vysazení terapie obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

Monitorování jaterní funkce

U pacientů užívajících vorikonazol musí být pečlivě sledována možná jaterní toxicita. Klinicky má toto sledování zahrnovat laboratorní hodnocení jaterních funkcí (zejména AST a ALT) při zahájení léčby přípravkem Vorikonazol Viatrix, a pak alespoň jednou týdně po dobu prvního měsíce léčby. Délka léčby má být co nejkratší. Pokud je nicméně na základě posouzení prospěchu léčby a jejích rizik rozhodnuto o jejím pokračování (viz bod 4.2), může být frekvence sledování jaterních funkcí snížena na 1x za měsíc v případě, že nedochází k žádným změnám v jaterních testech.

Pokud jsou hodnoty jaterních testů výrazně zvýšené, je třeba léčbu vorikonazolem ukončit, pokud posouzení zdravotních rizik a prospěchu léčby pro pacienta neospravedlňuje pokračující léčbu.

Monitorovat jaterní funkce je třeba u dětí i u dospělých.

Závažné dermatologické nežádoucí účinky

- Fototoxicita

Navíc byl vorikonazol uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo, aktinická keratóza a pseudoporfyrie. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby přípravkem Vorikonazol Viatrix vyhýbali expozici přímému slunečnímu záření a používali ochranné oblečení a opalovací krémy s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).

- Spinocelulární karcinom kůže (SCC)

Spinocelulární karcinom kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby vorikonazolem a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Pokud se v léčbě vorikonazolem pokračuje, pak má být systematicky a pravidelně prováděno dermatologické vyšetření, aby bylo možné včas odhalit premaligní léze a zahájit jejich léčbu. 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 nutné ho důkladně sledovat, a v případě progresu léze přípravek Vorikonazol Viatrix vysadit.

Nežádoucí příhody týkající se nadledvin

U pacientů užívajících azoly, včetně vorikonazolu, byly hlášeny reverzibilní případy insuficience kůry

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

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

Dlouhodobá léčba

Dlouhodobá expozice (léčba nebo profylaxe) přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik a lékař proto má vzít v úvahu nutnost omezit expozici přípravku Vorikonazol Viatris (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.

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

Nežádoucí účinky na zrak

Byly hlášeny dlouhotrvající nežádoucí účinky na zrak, zahrnující rozmazané vidění, zánět optického nervu a edém papily (viz bod 4.8).

Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

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

Monitorování funkce ledvin

Pacienty je třeba sledovat z hlediska možnosti rozvoje poruchy funkce ledvin. Je třeba 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 dětských pacientů mladších dvou let nebyly stanoveny (viz body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u dětských pacientů od 2 let věku. V pediatrické populaci byla zjištěna vyšší četnost zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8.). U dětí i dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let s malabsorbci a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

- Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

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

Profylaxe

V případě výskytu nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (hepatotoxicita, závažné kožní reakce včetně fototoxicity a SCC, závažných nebo déletrvajících poruch zraku a periostitidy) je nutné zvážit ukončení podávání vorikonazolu a případné použití jiných antimykotických přípravků.

Fenytoin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibitory tyrosinkináz (substráty CYP3A4)

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

Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Naloxegol (substrát CYP3A4)

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

Methadon (substrát CYP3A4)

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

Krátkodobě účinkující opiáty (substráty CYP3A4)

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

Dlouhodobě účinkující opiáty (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem je třeba zvážit snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opioidy může být nezbytné (viz bod 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

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

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu a neměl by být podáván pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě. Pacienti s dietou s nízkým obsahem sodíku mají být informováni o tom, že tento léčivý přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

Tabulka interakcí

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

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

Léčivý přípravek [Mechanismus interakce]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
---	--	---

<p>Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidin a terfenadin a ivabradin [substráty CYP3A4]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení QT intervalu a ojedinele i ke vzniku <i>torsades de pointes</i>.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>
<p>Karbamazepin a dlouho účinkující barbituráty (např. fenobarbital, mefobarbital) [silné induktory CYP450]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že karbamazepin a dlouho účinkující barbituráty významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>
<p>Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) [induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400 mg QD podaná současně s vorikonazolem v dávce 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, podaná současně s vorikonazolem v dávce 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 %</p> <p>V porovnání k efavirenu 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 %</p> <p>V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %</p>	<p>Podání vorikonazolu v běžných dávkách a efavirenu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.3)</p> <p>Vorikonazol lze podávat současně s efavirenzem, pokud je udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg BID a dávka efavirenu je snížena na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem je možné pokračovat v původním dávkování efavirenu (viz body 4.2 a 4.4).</p>

Námelové alkaloidy (např. ergotamin a dihydroergotamin) <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace námelových alkaloidů a vede k ergotismu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Lurasidon <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Naloxegol <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace naloxegolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Rifabutin <i>[silný induktor CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	 Je nutné se vyvarovat současného podání vorikonazolu a rifabutinu, pokud přínos z léčby nepřeváží její rizika. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 350 mg p.o. BID (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při současném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).
Rifampicin (600 mg QD) <i>[silný induktor CYP450]</i>	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %	Kontraindikováno (viz bod 4.3)

<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 C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %</p>	<p>Současné podání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je kontraindikováno (viz bod 4.3)</p> <p>Současného podání vorikonazolu a nízké dávky ritonaviru (100 mg BID) je nutné se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika.</p>
<p>Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor Pgp]</p> <p>300 mg TID (současné podání s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávisle publikované studii, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>
<p>Tolvaptan [substrát CYP3A]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace tolvaptanu.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>

<p>Venetoklax [substrát CYP3A]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu.</p>	<p>Na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu je souběžné podávání vorikonazolu kontraindikováno (viz bod 4.3). V období stabilního denního dávkování je nutné snížení dávky venetoklaxu dle pokynů v informacích pro předepisování venetoklaxu; doporučuje se pečlivé monitorování známek toxicity.</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_τ ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_τ ND</p>	<p>Snížení dávky a/nebo frekvence podávání 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 flukonazolem.</p>
<p>Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (podaných současně s vorikonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_τ ↓ 69 %</p> <p>Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_τ ↑ 81 %</p> <p>V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} 34 % Vorikonazol AUC_τ 39 %</p>	<p>Pokud přínos nepřeváží riziko, je nutno se vyvarovat souběžného podání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.</p> <p>Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, jestliže se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg per os BID, (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2)</p>
<p>Letermovir</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 39%</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout</p>

<i>[induktor CYP2C9 a CYP2C19]</i>	Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	souběžnému podání vorikonazolu a letermoviru, je třeba monitorovat pacienty kvůli možnosti ztráty účinnosti vorikonazolu.
Glasdegib <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace glasdegibu a zvyšuje riziko prodloužení QTc.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG (viz bod 4.4).
Inhibitory tyrosinkináz (např. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitorů tyrosinkináz metabolizovaných cestou CYP3A4.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz (viz bod 4.4).
Antikoagulancia Warfarin (jednorázová dávka 30 mg podaná souběžně s 300 mg vorikonazolu BID) <i>[substrát CYP2C9]</i> Jiné perorální kumariny (např. fenprokumon acenokumarol) <i>[substráty CYP2C9 a CYP3A4]</i>	Maximální prodloužení protrombinového času přibližně o 2násobek. I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů, a vést tak k prodloužení protrombinového času.	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
Ivakaftor <i>[substrát CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ivakaftoru s rizikem zvýšení výskytu nežádoucích účinků.	Doporučuje se snížení dávky ivakaftoru.
Benzodiazepiny <i>[substráty CYP3A4]</i> Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7násobek	Doporučuje se zvážit snížení dávky benzodiazepinů.

<p>Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce)</p> <p>Ostatní benzodiazepiny (např. triazolam, alprazolam)</p>	<p>V nezávislé publikované studii, Midazolam C_{max} ↑ 3,8násobek Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3násobek</p> <p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ostatních benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 a vede k prodloužení sedativního účinku.</p>	
<p>Imunosupresiva <i>[substráty CYP3A4]</i></p> <p>Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)</p> <p>Everolimus <i>[také substrát P-gP]</i></p> <p>Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg v</p>	<p>V nezávislé publikované studii, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6násobně Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11násobně</p> <p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu.</p> <p>Cyklosporin C_{max} ↑ 13 % Cyklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 %</p>	<p>Současné podání vorikonazolu a sirolimu je kontraindikováno (viz bod 4.3)</p> <p>Souběžné podávání vorikonazolu a everolimu se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4).</p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyclosporinem se doporučuje snížit dávku cyclosporinu na polovinu a pozorně sledovat jeho koncentraci. Zvýšené koncentrace cyclosporinu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace cyclosporinu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem</p>

jednorázové dávce)	Takrolimus AUC τ ↑ 221 %	u pacientů již léčených takrolimem se doporučuje snížit dávku takrolimu na třetinu původní dávky a pozorně jeho koncentraci sledovat. Zvýšené koncentrace takrolimu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace takrolimu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u>
Dlouhodobě působící opioidy [substráty CYP3A4] Oxykodon (10 mg jednorázová dávka)	V nezávislé publikované studii oxykodon C _{max} ↑ 1,7násobně oxykodon AUC _{0-∞} ↑ 3,6násobně	Je třeba zvážit snížení dávky oxykodonu a dalších dlouhodobě působících opioidů metabolizovaných CYP3A4 (např. hydrokodon). Může být nezbytná častá monitorace výskytu nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů.
Methadon (32-100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-methadon (aktivní) C _{max} ↑ 31 % R-methadon (aktivní) AUC τ ↑ 47 % S-methadon C _{max} ↑ 65 % S-methadon AUC τ ↑ 103 %	Doporučují se časté kontroly výskytu nežádoucích účinků a toxicity vázané na užívání methadonu, včetně QTc. Může být nezbytné snížení dávky methadonu
Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) [substráty CYP2C9] Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce) Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	S-Ibuprofen C _{max} ↑ 20 % S-Ibuprofen AUC _{0-∞} ↑ 100 % Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	Doporučuje se časté sledování nežádoucích účinků a toxicity související s užíváním NSAID. Může být nezbytné snížení dávky NSAID.

<p>Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]</p>	<p>Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_τ ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_τ ↑ 41 %</p> <p>Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám těchto léčivých přípravků.</p>	<p>Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje.</p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávce 40 mg nebo vyšší se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.</p>
<p>Perorální kontraceptiva* [substráty CYP3A4; inhibitory CYP2C19] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)</p>	<p>Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC_τ ↑ 61 % Norethisteron C_{max} ↑ 15 % Norethisteron AUC_τ ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_τ ↑ 46 %</p>	<p>Kromě sledování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáváním perorálních kontraceptiv.</p>
<p>Krátkodobě působící opioidy [substráty CYP3A4]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg jednorázová dávka se současně podaným naloxonem)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka)</p>	<p>V nezávisle publikované studii, Alfentanil AUC_{0-∞} ↑ 6násobně</p> <p>V nezávisle publikované studii, Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 1,34násobně.</p>	<p>Mělo by být zváženo snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě působících opioidů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil). Doporučuje se rozšířená a častá sledování respiračního útlumu a dalších nežádoucích účinků spojených s podáváním opioidů.</p>
<p>Statiny (např. lovastatin) [substráty CYP3A4]</p>	<p>I když to nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace statinů metabolizovaných CYP3A4, což může vést k rhabdomyolýze.</p>	<p>Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu se statiny metabolizovanými CYP3A4, má být zváženo snížení dávky statinů.</p>
<p>Deriváty sulfonylurey (např. tolbutamid, glipizid, glyburid) [substráty CYP2C9]</p>	<p>I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace sulfonylurey a vyvolává hypoglykémii.</p>	<p>Doporučuje se pečlivé sledování glykemie. Je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey.</p>

Vinka alkaloidy (např. vinkristin a vinblastin) [substráty CYP3A4]	I nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vyvolat neurotoxicitu.	Je třeba zvážit snížení dávky vinka alkaloidů.
Další inhibitory HIV proteázy (např. sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* [substráty a inhibitory CYP3A4]	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a naopak, že metabolismus vorikonazolu může	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (např. delavirdin, nevirapin)* [substráty a inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450]	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že metabolismus vorikonazolu a metabolismus NNRTI se mohou vzájemně inhibovat. Nález účinků efavirenzu na vorikonazol naznačují, že metabolismus vorikonazolu může být indukován NNRTI.	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Tretinoin [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit koncentrace tretinoinu a zvýšit riziko nežádoucích účinků (pseudotumor cerebri, hyperkalcemie).	Během léčby vorikonazolem a po jejím ukončení se doporučuje upravit dávku tretinoinu.
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH žaludku]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Žádná úprava dávky.
Digoxin (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky.
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky.

<p>Makrolidová antibiotika</p> <p>Erythromycin (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i></p> <p>Azithromycin (500 mg QD)</p>	<p>Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔</p> <p>Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔</p> <p>Účinek vorikonazolu na erythromycin nebo azithromycin není znám.</p>	<p>Žádná úprava dávky.</p>
<p>Kyselina mykofenolová (1 g jednorázová dávka) <i>[substrát UDP-glukuronyl transferázy]</i></p>	<p>Kyselina mykofenolová C_{max} ↔</p> <p>Kyselina mykofenolová AUC_{τ} ↔</p>	<p>Žádná úprava dávky.</p>
<p>Kortikosteroidy</p> <p>Prednisolon (60 mg jednorázová dávka) <i>[substrát CYP3A4]</i></p>	<p>Prednisolon C_{max} ↑ 11 %</p> <p>Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %</p>	<p>Žádná úprava dávky.</p> <p>Pacienti podstupující dlouhodobou léčbu vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě sledováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).</p>
<p>Ranitidin (150 mg BID) <i>[zvyšuje hodnotu pH žaludku]</i></p>	<p>Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔</p>	<p>Žádná úprava dávky.</p>
<p>Flukloxacilin <i>[induktor CYP450]</i></p>	<p>Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě.</p>	<p>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.</p>

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití vorikonazolu u těhotných žen není k dispozici dostatek informací.

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

Jestliže přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod, nesmí se Vorikonazol Viatrix 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 zkoumáno. Při zahájení léčby přípravkem Vorikonazol Viatrix je nutno ukončit kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 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, pacienty infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zhoršení zraku, horečka, vyrážka, zvracení, nauzea, průjem, 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 mohly kauzálně souviset s léčbou vorikonazolem, včetně jejich kategorií četnosti. Jednalo se o nežádoucí účinky pozorované u 1873 dospělých osob v terapeutických (1603) a profylaktických (270) studiích dohromady, a to podle jednotlivých orgánových systémů v organismu.

Četnosti nežádoucích účinků jsou vyjádřeny jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze četnost určit).

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

Nežádoucí účinky hlášené u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10000 až < 1/1000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		sinusitida	pseudomembranózní kolitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					spinocelulární karcinom (včetně kožního SCC <i>in situ</i> nebo Bowenovy choroby)*
Poruchy krve a lymfatického systému		agranulocytóza ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anémie	selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eosinofilie	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			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	křeče, synkopa, třes, hypertonie ³ , parestézie, somnolence, závrať	otok mozku, encefalopatie ⁴ , extrapyramidová porucha ⁵ , periferní neuropatie, ataxie, hypestézie, dysgeuzie	hepatální encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	zhoršené vidění ⁶	retinální krvácení	porucha optického nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	atrofie optického nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		supraventrikulární arytmie, tachykardie,	komorová fibrilace, komorové extrasystoly,	torsades de pointes, kompletní	

		bradykardie	komorová tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie	atrioventrikulární blokáda, blokáda raménka Tawarova, nodální rytmus	
Cévní poruchy		hypotenze, flebitida	tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dechová tíseň ⁹	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 ¹⁰	selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém	Stevensův-Johnsonův syndrom ⁸ , fototoxicita, purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	toxická epidermální nekrolýza ⁸ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev	kožní lupus erythematosus*, ephelides*, lentigo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	artritida		periostitida*
Poruchy ledvin a močových cest		akutní selhání ledvin, hematurie	Renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	bolest na hrudi, otok obličeje ¹¹ , astenie, třesavka	reakce v místě infuze, onemocnění podobající se chřipce		

Vyšetření		zvýšená hladina kreatininu v krvi	zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		
-----------	--	-----------------------------------	--	--	--

*Nežádoucí reakce zjištěna po uvedení přípravku na trh

- 1 Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.
- 2 Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.
- 3 Zahrnuje rigiditu šje a tetanii.
- 4 Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.
- 5 Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.
- 6 Viz odstavec „postižení zraku“ v bodě 4.8.
- 7 Po uvedení přípravku na trh byl hlášen prodloužený zánět optického nervu. Viz bod 4.4.
- 8 Viz bod 4.4.
- 9 Zahrnuje dyspnoi a námahovou dyspnoi.
- 10 Zahrnuje polékové poškození jater, toxickou hepatitidu, hepatocelulární poškození a hepatotoxicitu.
- 11 Zahrnuje periorbitální edém, otok rtů a otok úst.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Postižení zraku

V klinických studiích byla postižení zraku (kam spadá rozmazané vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvoslepost, cyanopsie, poruchy oka, halo vidění, šeroslepost, oscilopsie, fotopsie, scintilující skotom, snížená zraková ostrost, vizuální jasnost, výpadek zorného pole, zákalky ve sklivci a xantopsie) v souvislosti s léčbou vorikonazolem velmi častá. V terapeutických studiích byly poruchy zraku v souvislosti s léčbou vorikonazolem také velmi časté. Tyto postižení zraku 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 opakování dávek vorikonazolu. Postižení zraku byly obvykle mírného rázu, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly spojovány s dlouhodobými následky. Postižení zraku mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

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

Po uvedení vorikonazolu na trh byly hlášeny případy dlouhotrvajících zrakových nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Dermatologické reakce

V klinických studiích se dermatologické reakce vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi

často, ale tito pacienti měli závažné základní onemocnění a užívali souběžně více léčivých přípravků. Většina případů vyrážky byla mírné až střední intenzity. U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k závažným kožním nežádoucím účinkům (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJC) (méně často), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (vzácně), lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4.).

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

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

Jaterní testy

Celková incidence zvýšení transamináz na více než trojnásobek ULN (jež nebylo nutně spojeno s nežádoucím účinkem) dosáhla v klinickém programu hodnocení vorikonazolu 18,0 % (319/1768) dospělých jedinců a 25,8 % (73/283) u dětí, jimž byl vorikonazol podáván souhrnně z terapeutických nebo profylaktických důvodů. Abnormality jaterních testů mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami. Většina abnormálních hodnot jaterních testů buď vymizela během léčby bez úpravy dávky, nebo po úpravě dávky, včetně ukončení terapie.

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

Profylaxe

V otevřené, srovnávací, multicentrické studii porovnávací vorikonazol a itrakonazol jako primární prevenci u dospělých a mladistvých příjemců alogenních HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IFI bylo hlášeno trvalé ukončení užívání vorikonazolu v důsledku nežádoucích účinků u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itrakonazolem. 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 itrakonazolem.

Pediatrická populace

Bezpečnost vorikonazolu byla studována u 288 dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kterým byl podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo terapeutické (105) účely v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zjišťována u dalších 158 dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let sledovaných v rámci programů užití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u dětských pacientů byla v porovnání s dospělými zjištěna tendence k vyšší četnosti případů zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášených jako nežádoucí příhody v klinických studiích (zvýšená hladina aminotransferáz u 14,2 % dětských pacientů oproti 5,3 % u dospělých). Data po uvedení na trh naznačují, že u dětských pacientů by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny

následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a edém papily (1). U dětských pacientů byla po uvedení přípravku na trh hlášena pankreatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

Není známo žádné antidotum vorikonazolu.

Vorikonazol je hemodialyzován rychlostí 121 ml/min. Při předávkování může hemodialýza pomoci při odstraňování vorikonazolu z organismu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci – triazolové deriváty

ATC kód: J02A C03

Mechanismus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

V 10 terapeutických studiích byla střední hodnota průměrných a maximálních plazmatických koncentrací u jednotlivých jedinců ve všech studiích 2425 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 1193 až 4380 ng/ml) a 3742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2027 až 6302 ng/ml), (v uvedeném pořadí).

Pozitivní souvislost mezi středními, maximálními nebo minimálními plazmatickými koncentracemi vorikonazolu a účinností v terapeutických studiích nebyla zjištěna. Tato souvislost nebyla studována v rámci studií profylaxe.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

Klinická účinnost (s částečnou nebo úplnou odpovědí) 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, viz dále pod názvem „Klinické zkušenosti“) 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. beigeli*.

In vitro aktivita vůči klinicky izolovaným patogenům byla pozorována u druhů *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *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.

Přesto, *in vitro* aktivita vorikonazolu vůči druhům *Candida* není stejná. Zejména u *C. glabrata* jsou hodnoty MIC vorikonazolu u izolátů rezistentních vůči flukonazolu vyšší než hodnoty u izolátů k flukonazolu citlivých. Z tohoto důvodu by měl být vždy kladen důraz na druhové určení kandid.

Jestliže je testování citlivosti k antimykotikům dostupné, mohou být výsledky MIC interpretovány podle hraničních hodnot stanovených Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

EUCAST hraniční hodnoty

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

¹ 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.

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

³ 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.

⁴ 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.“

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

⁶ 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 *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 sedmi 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 spojených s téměř 100 % mortalitou).

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

Kandidemie u pacientů bez neutropenie

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

V sekundární analýze, která vycházela z hodnocení DRC o nejzazším hodnotitelném časovém

okamžiku (EOT – ukončení léčby, nebo 2, 6, nebo 12 týdnů po EOT), byla hodnota úspěšné odezvy 65 % u vorikonazolu a 71 % v režimu amfotericinu B a následovaného flukonazolem.

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

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

Těžké refrakterní infekce způsobené druhy *Candida*

Studie zahrnovala 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida* (včetně kandidemie, diseminované a dalších typů invazivní kandidózy); kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. Úspěšná odpověď byla pozorována u 24 pacientů (u 15 úplná, u 9 pacientů částečná odpověď). U flukonazol-rezistentních druhů non *albicans* byl pozorován úspěšný výsledek 3/3 *C.krusei* (úplná odpověď) a 6/8 *C. glabrata* (5 úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

Infekce způsobené druhy *Scedosporium* a *Fusarium*

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

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

Druhy *Fusarium*: 7 (3 úplné, 4 částečné odpovědi) ze 17 pacientů bylo úspěšně léčeno vorikonazolem. Z těchto 7 pacientů 3 měli oční infekci, jeden infekci dutin a 3 měli diseminovanou infekci. Další čtyři pacienti s fusariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; výsledek léčby byl úspěšný u 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 užívání hodnoceného léku po dobu 100 dní po HSCT (bez přerušení na dobu > 14 dní) a přežití bez prokázané nebo pravděpodobné IMI po dobu 180 dní po HSCT. Modified intent-to-treat (MITT) populace zahrnovala 465 příjemců alogenního HSCT, přičemž 45 % pacientů mělo AML. 58 % všech pacientů podstoupilo myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným přípravkem byla zahájena ihned po HSCT: 224 pacientů užívalo vorikonazol a 241 užívalo itrakonazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem u skupiny MITT činil u vorikonazolu 96 dní a u itrakonazolu 68 dní.

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

Cíle studie	Vorikonazol N = 224	Itrakonazol N = 241	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)	P-hodnota
Úspěch ke dni 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Úspěch ke dni 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Dokončilo alespoň 100 dnů profylaxe hodnoceným lékem	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Přežilo do dne 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI do dne 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI do dne 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Rozvinula se prokázaná nebo pravděpodobná IMI během užívání hodnoceného léku	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Primární cíl studie

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

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

AML

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

* Primární cíl studie

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

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

Myeloablativní přípravné režimy

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

* Primární cíl studie

** Non-inferiorita je prokázána při použití 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 cílem studie byla míra výskytu prokázané a pravděpodobné IMI během prvního roku po HSCT. Populace MITT zahrnovala 40 pacientů s předchozí IMI, z nichž 31 mělo aspergilózu, 5 kandidózu, a 4 jiný druh IMI. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem činil u populace MITT 95,5 dní.

Během prvního roku po HSCT se rozvinula prokázaná či pravděpodobná IMI u 7,5 % (3/40) pacientů. Tyto 3 IMI zahrnovaly: 1 případ kandidémie, 1 případ scedosporiózy (v obou případech se jednalo o recidivu předchozí IMI) a 1 případ zygomykózy. Míra přežití ke dni 180 činila 80,0 % (32/40) a v 1 roce činila 70,0 % (28/40).

Délka léčby

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

Pediatrická populace

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

Klinické studie zkoumající QTc interval

Ke zhodnocení účinku na QTc interval zdravých dobrovolníků byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie jednorázového podání tří perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přizpůsobené průměrné maximální nárůsty v QTc intervalu po 800, 1200 a 1600 mg dávce vorikonazolu byly 5,1, 4,8 a 8,2 ms, po 800 mg dávce ketokonazolu 7 ms. Nikdo

z účastníků studie v žádné skupině neměl nárůst v QTc intervalu ≥ 60 ms. U nikoho nebyl zaznamenán interval převyšující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecné farmakokinetické vlastnosti

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

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineární v důsledku nasycení jeho metabolismu. Se zvyšováním dávky lze pozorovat větší než úměrné zvýšení expozice. Odhaduje se, že v průměru zvyšování perorální dávky z 200 mg 2x denně na 300 mg 2x denně vede k 2,5násobnému zvýšení expozice (AUC_τ). Perorální udržovací dávkou 200 mg (nebo 100 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako u i.v. formy při dávce 3 mg/kg. Perorální udržovací dávkou 300 mg (nebo 150 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako při dávce 4 mg/kg. Při použití doporučených režimů nasycovacích intravenózních nebo perorálních dávek se plazmatických koncentrací blízkých ustálenému stavu dosáhne během prvních 24 hodin od podání dávky. Bez nasycovací dávky dochází k hromadění při podávání dávky dvakrát denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne 6. dne.

Absorpce

Po perorálním podání se vorikonazol rychle a téměř úplně absorbuje, přičemž maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) 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 hodnoty C_{max} sníží o 34 % a AUC_τ 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 %. Vzorčky mozkomíšního moku osmi pacientů v programu užití ze soucitu prokázaly zjizitelné koncentrace vorikonazolu u všech těchto pacientů.

Biotransformace

In vitro studie ukázaly, že vorikonazol je metabolizován izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 jaterního cytochromu P450.

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

In vivo studie ukázaly, že na metabolismu vorikonazolu se významnou měrou podílí CYP2C19. Tento

enzym vykazuje genetický polymorfismus. Například u 15-20 % asijské populace lze očekávat, že budou vorikonazol slabě metabolizovat. U bělošské a černošské populace dosahuje prevalence jedinců se slabým metabolizmem vorikonazolu 3-5 %. Studie provedené u zdravých jedinců bělošské a japonské populace ukázaly, že expozice vorikonazolu (AUC_{τ}) je u jedinců s jeho slabým metabolizmem průměrně 4krát vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolizmem.

Jedinci, kteří jsou heterozygotní extenzivní metabolizéři, vykazují v průměru dvakrát vyšší expozici vorikonazolu než jejich homozygotní protějšky s extenzivním metabolizmem.

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 metabolizmem 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 dosahuje přibližně 6 hodin. Vzhledem k nelineární farmakokinetice není terminální poločas užitečným prediktorem hromadění ani vylučování vorikonazolu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u mladých zdravých žen hodnota C_{\max} o 83 % a AUC_{τ} o 113 % vyšší než u zdravých mladých mužů (věk 18-45 let). V téže studii nebyly mezi zdravými staršími muži a zdravými staršími ženami (≥ 65 let) pozorovány žádné významné rozdíly v hodnotách C_{\max} a AUC_{τ} .

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

Starší pacienti

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u zdravých starších mužů (≥ 65 let) hodnota C_{\max} o 61 % a hodnota AUC_{τ} o 81 % vyšší než u zdravých mladých mužů (18 - 45 let). Žádné významné rozdíly v hodnotách C_{\max} a AUC_{τ} nebyly pozorovány mezi zdravými staršími ženami (≥ 65 let) a zdravými mladými ženami (18 - 45 let).

V terapeutických studiích se neprováděly žádné úpravy dávek na základě věku. Byl pozorován vztah mezi plazmatickými koncentracemi a věkem. Profil bezpečnosti vorikonazolu mladých a starších

pacientů byl podobný, a proto nejsou u starších jedinců nutné žádné úpravy dávek (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

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

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

Vyšší intravenózní udržovací dávka u dětských pacientů v porovnání s dospělými odráží vyšší eliminační kapacitu u dětských pacientů díky většímu poměru velikosti jater k velikosti celého těla. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů s malabsorbci 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 ve stejném dávkovacím režimu. Nicméně u některých mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností byly pozorovány nižší systémové expozice vorikonazolu v porovnání s dospělými. Je pravděpodobné, že u těchto subjektů může být vorikonazol metabolizován spíše jako u dětí než u dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy mají dospívající ve věku 12 až 14 let vážící méně než 50 kg užívat dětské dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ve studii s jednorázovou perorální dávkou (200 mg) u jedinců s normální funkcí ledvin a s mírnou (clearance kreatininu 41 - 60 ml/min) až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebyla farmakokinetika vorikonazolu poruchou funkce ledvin významně ovlivněna. Vazba vorikonazolu na plazmatické bílkoviny byla u jedinců s různým stupněm poruchy funkce ledvin podobná. (viz body 4.2 a 4.4.).

Porucha funkce jater

Po jednorázové perorální dávce (200 mg) byla hodnota AUC u jedinců s mírnou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Child-Pughovy klasifikace) o 233 % vyšší než u jedinců s normální

funkcí jater. Vazba vorikonazolu na proteiny nebyla poruchou funkce jater ovlivněna.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

V reprodukčních studiích bylo zjištěno, že vorikonazol je u potkanů teratogenní a embryotoxický u králíků při systémových expozicích rovnajících se hodnotám dosažených u lidí při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů při expozicích nižších, než jsou hodnoty dosažované u lidí při terapeutických dávkách, prodlužoval vorikonazol délku gestace a porodu a vyvolával dystokii s následnou mortalitou u matek a snižoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na porod jsou pravděpodobně zprostředkovávány druhově specifickými mechanismy, včetně snížení hladin estradiolu, a jsou ve shodě s účinky pozorovanými u jiných azolových antivykotik. Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádné zhoršení fertility samic nebo samců potkanů při expozicích rovnajících se hodnotám dosaženým u lidí při podávání terapeutických dávek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Povidon

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-Al blistry, balení po 14, 20, 28, 30, 90, 100, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 100 x 1 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31.3.2024

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1.4.2024

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

26/019/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 1. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2023