

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole Olikla 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje voriconazolum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 235 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až téměř bílá oválná bikonvexní tableta s označením V200 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Voriconazole Olikla je širokospektré triazolové antimykotikum indikované u dospělých a dětí ve věku od 2 let a více v následujících případech:

- Léčba invazivní aspergilózy.
- Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.
- Léčba závažných infekcí vyvolaných druhem *Candida* (včetně *C. krusei*) rezistentními na flukonazol.
- Léčba závažných mykotických infekcí vyvolaných druhem *Scedosporium* a *Fusarium*.

Voriconazole Olikla 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 transplantation, HSCT).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Vorikonazol je k dispozici také ve formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v dávce 200 mg a prášku pro perorální roztok o koncentraci 40 mg/ml.

Léčba

Dospělí

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

Podrobné informace o doporučeném dávkování poskytuje následující tabulka.

	Intravenózní	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 2× denně	200 mg 2× denně	100 mg 2× denně

*To se rovněž týká pacientů ve věku 15 let a starších.

Tableta přípravku Voriconazole Olikla 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 přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1).

Úprava dávky (dospělí)

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

Pokud pacienti nesnášejí léčbu těmito vysokými dávkami, snižte udržovací dávku postupně po 50 mg až na 200 mg dvakrát denně (nebo 100 mg dvakrát denně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg).

Přípravkem Voriconazole Olikla 200 mg není možné zajistit upravené dávkování, v případě potřeby úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

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 jako u dospělých.

Doporučený dávkovací režim uvádí následující tabulka.

	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 2× denně	9 mg/kg 2× denně (maximální dávka je 350 mg 2× denně)
---	------------------	--

Pozn.: Na základě populační farmakokinetické analýzy u 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientů ve věku 2 až <12 let a u 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 byl vorikonazol podáván ve formě perorální suspenze. Bioekvivalence mezi perorální suspenzí a tabletami nebyla v dětské populaci studována. Vzhledem k předpokládané krátké době průchodu mezi žaludkem a střevem u dětských pacientů může být u dětských pacientů ve srovnání s dospělými absorpce tablet rozdílná. Proto je doporučeno dětem ve věku 2 až <12 let podávat vorikonazol ve formě perorální suspenze.

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

Úprava dávkování (děti ve věku 2–12 let a mladí dospívající ve věku 12–14 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg)

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

Přípravkem Voriconazole Olikla 200 mg není možné zajistit upravené dávkování, v případě potřeby úpravy dávkování je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

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

Profylaxe u dospělých a dětí

Profylaxe se má zahájit v den transplantace a může být podávána až po dobu 100 dnů. Profylaxe má být co možná nejkratší v závislosti na riziku rozvoje invazivní mykotické infekce (IMI) definované neutropenií nebo imunosupresí. V profylaxi je možné pokračovat až po dobu 180 dnů po transplantaci pouze v případě přetrvávající imunosuprese nebo reakce štepů 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 v klinických studiích dostatečně studována.

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

Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi

Úprava dávkování

Při profylaktickém užívání se nedoporučuje upravovat dávku v případě nedostatečné účinnosti či výskytu nežádoucích 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

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

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

Efavirenz lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 400 mg každých 12 hodin a dávka efavirenzu se sníží o 50 %, tj. na 300 mg 1× 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

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 čtyřhodinové 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 Childovy-Pughovy klasifikace), kterým se podává vorikonazol, se doporučuje používat standardní režimy nasycovacích dávek, ale udržovací dávku snížit na polovinu (viz bod 5.2).

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

Údaje o bezpečnosti vorikonazolu u pacientů s abnormálními hodnotami funkčních jaterních testů – aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy (ALP) nebo celkový bilirubin pětinašobně přesahující horní hranici normy – jsou omezené.

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Potahované tablety přípravku Voriconazole Olikla je nutno užívat minimálně jednu hodinu před jídlem nebo jednu hodinu po jídle.

4.3 Kontraindikace

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

Souběžné podávání se substráty CYP3A4, terfenadinem, astemizolem, cisapridem, pimozidem nebo chinidinem je kontraindikováno, protože zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léků mohou vést k prodloužení QTc a ojedinelé i ke vzniku torsades de pointes (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s rifampicinem, karbamazepinem a fenobarbitalem, protože je pravděpodobné, že tyto léky významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání standardních dávek vorikonazolu a efavirenzu v dávkách 400 mg jednou denně nebo vyšších je kontraindikováno, protože efavirenz v těchto dávkách významně snižuje koncentraci vorikonazolu v plazmě u zdravých dobrovolníků. Vorikonazol také významně zvyšuje koncentrace efavirenzu v plazmě (viz bod 4.5, u nižších dávek viz bod 4.4).

Souběžné podávání s ritonavirem ve vysokých dávkách (2× denně 400 mg a více), protože ritonavir významně 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 pravděpodobně významně zvyšuje plazmatické koncentrace sirolimu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a třezalky tečkované (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Podávání přípravku Voriconazole Olikla pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly si vyžaduje opatrnost (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 přispívat. Vorikonazol má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s potenciálními proarytmickými stavy, jako jsou 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, hypomagnezemie a hypokalcemie mají být v případě potřeby monitorovány a korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, zkoumající efekt jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřikrát větších než je obvyklá denní dávka, na QTc interval. U nikoho z účastníků nebyl zaznamenán interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 550 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 s hematologickými malignitami). Přejídné 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 přípravkem Voriconazole Olikla musí být pečlivě monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče musí zahrnovat laboratorní vyšetření jaterních funkcí (konkrétně hodnoty AST a ALT) na začátku léčby přípravkem Voriconazole Olikla a alespoň jednou týdně během prvního měsíce léčby. Délka léčby má být co možná nejkratší; pokud se však v léčbě na základě posouzení přínosů a rizik pokračuje (viz bod 4.2), je možné snížit frekvenci monitorování na jednou měsíčně, jsou-li hodnoty funkčních jaterních testů beze změn.

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

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

Závažné dermatologické nežádoucí účinky

Fototoxicita

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

Spinocelulární karcinom kůže (SCC)

Spinocelulární karcinom kůže (včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby) byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby vorikonazolem a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání vorikonazolu pokračováno tak, aby bylo možné časně detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premaligní kožních lézí nebo spinocelulárního karcinomu kůže je nutné podávání vorikonazolu ukončit (viz níže bod Dlouhodobá léčba).

Exfoliativní kožní reakce

Při používání vorikonazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevens-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.

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.

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 Voriconazole Olikla.

Nežádoucí účinky na zrak

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

Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

Akutní selhání ledvin bylo pozorováno u těžce nemocných pacientů léčených vorikonazolem. Pacientům léčeným vorikonazolem jsou obvykle souběžně podávány i nefrotoxické léčivé přípravky a trpí současně onemocněními, 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 přípravkem Voriconazole Olikla 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 2 let nebyly stanoveny (viz též body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u dětských pacientů ve věku od 2 let. V pediatrické populaci byla zjištěna vyšší četnost zvýšení hodnot jaterních enzymů (viz bod 4.8). U dětí i u dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Biologická dostupnost vorikonazolu po perorálním podání dětským pacientům ve věku od 2 do 12 let, kteří trpí malabsorpcí a velmi nízkou tělesnou hmotností, je omezená. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání 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 pigmentových mateřských znamének vzhledu drobných plochých pupínků či pih vzniklých v důsledku fotostárnutí se doporučuje vyhýbat se slunečnímu záření a kontrola 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 antitumorových přípravků.

Fenytoin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

Při souběžném podávání fenytoinu a vorikonazolu se doporučuje pečlivé monitorování koncentrací fenytoinu. Pokud přínos léčby nepřevažuje riziko s ní spojené, 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).

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 2× denně), pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika pro pacienta (viz bod 4.3 a 4.5).

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Methadon (substrát CYP3A4)

Při současném podání methadonu s vorikonazolem se zvyšují hladiny methadonu. Je-li vorikonazol podáván souběžně s methadonem, je kvůli možným nežádoucím účinkům a toxicitě (zahrnujících prodloužení QT intervalu) doporučeno časté sledování. 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 $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opiáty (včetně delší doby monitorování respiračních funkcí) může být nezbytné.

Dlouhodobě účinkující opiáty (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Časté monitorování nežádoucích účinků spojených s podáváním opiátů 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 výraznému zvýšení hodnot C_{max} a AUC_t vorikonazolu. Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s podáváním vorikonazolu (viz bod 4.5).

Obsah laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu proto pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, s hereditárním úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vorikonazol je metabolizován izoenzymy CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P450 a inhibuje jejich aktivitu. Inhibitory těchto izoenzymů mohou zvyšovat plazmatické koncentrace vorikonazolu, induktory je mohou snižovat. Existuje tedy možnost, že vorikonazol zvýší plazmatické koncentrace léků biotransformovaných těmito izoenzymy CYP450.

Pokud není uvedeno jinak, prováděly se studie lékových interakcí u zdravých dospělých mužů, kteří dostávali perorálně vorikonazol v dávce 200 mg 2× 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, pimoqid), 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% ním intervalem spolehlivosti pro poměr geometrických průměrů, který je buď v rozmezí ($\leftrightarrow$) 80–125 %, pod ($\downarrow$) nebo nad ($\uparrow$) tímto rozmezím. Hvězdička (*) indikuje vzájemné interakce. AUC_t představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkovacího intervalu, AUC_t od času 0 až do poslední měřitelné koncentrace a $AUC_{0-\infty}$ od času 0 do nekonečna.

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 <i>[Mechanismus interakce]</i>	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidin a terfenadin <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení QTc a ojediněle i ke vzniku torsades de pointes.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty (např. fenobarbital, mefobarbital) <i>[silné induktory CYP450]</i>	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Efavirenz (nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy [<i>induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4</i>] Efavirenz 400 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD podaná současně s vorikonazolem v dávce 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % V porovnání k efavirenu 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	Podání vorikonazolu v běžných dávkách a efavirenu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.3). Vorikonazol lze podávat současně s efaviremzem, 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 bod 4.2 a 4.4).
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)
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 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)
Ritonavir (inhibitor proteázy) [<i>silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4</i>]	Ritonavir C_{max} a AUC_{τ} ↔	Současné podání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Vysoká dávka (400 mg BID) Nízká dávka (100 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	(400 mg a vyšších BID) je kontraindikováno (viz bod 4.3) Současného podání vorikonazolu a nízké dávky ritonaviru (100 mg BID) je nutné se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika.
Třezalka tečkovaná [<i>induktor CYP450; induktor P-gp</i>] 300 mg TID (současné podání s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)	V nezávisle publikované studii, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Everolimus [<i>substrát CYP3A4, substrát P-gp</i>]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatickou koncentraci everolimu.	Současné podávání vorikonazolu s everolimem se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) [<i>inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4</i>]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	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 monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.
Fenytoin [<i>substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450</i>] 300 mg QD 300 mg QD (podaných současně s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoin C_{max} ↑ 67 % Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81 % V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} 34 % Vorikonazol AUC_{τ} 39 %	Pokud přínos nepřeváží riziko, je nutno se vyvarovat souběžného podání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu. 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).
Antikoagulancia		Doporučuje se pečlivé monitorování

Léčivý přípravek <i>[Mechanismus interakce]</i>	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Warfarin (jednorázová dávka 30 mg podaná souběžně s 300 mg BID vorikonazolu) <i>[substrát CYP2C9]</i> Jiné perorálně podávané kumariny (např. fenpropakumon, acenokumarol) <i>[substráty CYP2C9 a CYP3A4]</i>	Maximální prodloužení protrombinového času přibližně o dvojnásobek. I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů a vést tak k prodloužení protrombinového času.	protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
Benzodiazepiny (např. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 a vede k prodloužení sedativního účinku.	Doporučuje se zvážit snížení dávky benzodiazepinů.
Imunosupresiva <i>[substráty CYP3A4]</i> Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce) Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin) Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)	V nezávisle publikované studii, Sirolimus $C_{\max}$ ↑ 6,6násobek Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11násobek Cyklosporin $C_{\max}$ ↑ 13 % Cyklosporin AUC_{τ} ↑ 70 % Takrolimus $C_{\max}$ ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %	Současné podání vorikonazolu a sirolimu je kontraindikováno (viz bod 4.3) Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyklosporinem se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pozorně sledovat jeho koncentraci. Zvýšené koncentrace cyklosporinu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace cyklosporinu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit. Při zahájení léčby vorikonazolem 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. Při vysazení vorikonazolu je nutno

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
		koncentrace takrolimu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.
Dlouhodobě účinkující opiáty [<i>substráty CYP3A4</i>] Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)	V nezávisle publikované studii, Oxykodon C_{max} ↑ 1,7násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6násobek	Mělo by být zváženo snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Může být nutné časté monitorování nežádoucích účinků spojených s podáváním opiátů.
Methadon (32–100 mg QD) [<i>substrát CYP3A4</i>]	R-methadon (aktivní) C_{max} ↑ 31 % R-methadon (aktivní) AUC_{τ} ↑ 47 % S-methadon C_{max} ↑ 65 % S-methadon AUC_{τ} ↑ 103 %	Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení QTc intervalu. Může být nezbytné snížení dávky methadonu.
Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) [<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 sledování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s užíváním NSAID. Může být nutná úprava dávkování NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* [<i>inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4</i>]	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41 % Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám těchto léčivých přípravků.	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje. Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávce 40 mg nebo vyšší se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.
Perorální kontraceptiva* [<i>substráty CYP3A4; inhibitory CYP2C19</i>] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Norethisteron C_{max} ↑ 15 % Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Kromě sledování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáváním perorálních kontraceptiv.
Krátkodobě účinkující opiáty [<i>substráty CYP3A4</i>] Alfentanil (20 µg/kg)	V nezávisle publikované studii,	Má být zváženo snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
jednorázová dávka, současně podaná s naloxonem) Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka)	Alfentanil $AUC_{0-\infty} \uparrow 6$ násobek V nezávisle publikované studii, Fentanyl $AUC_{0-\infty} \uparrow 1,34$ násobek	cestou CYP3A4 (např. sufentanil). Doporučuje se rozšířené a časté sledování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s podáváním opiátů.
Statiny (např. lovastatin) [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace statinů biotransformovaných CYP3A4, což může vést k rhabdomyolýze.	Snížení dávky statinů má být zváženo.
Deriváty sulfonylurey (např. tolbutamid, glipizid, glyburid) [<i>substráty CYP2C9</i>]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a vyvolává hypoglykémii.	Doporučuje se pečlivé sledování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.
Vinka alkaloidy (např. vinkristin a vinblastin) [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vyvolat neurotoxicitu.	Má být zváženo snížení dávky vinka alkaloidů.
Další inhibitory HIV proteázy (např. sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* [<i>substráty a inhibitory CYP3A4</i>]	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a naopak, že metabolismus vorikonazolu může být inhibován inhibitory HIV proteázy.	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)* [<i>substráty a inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450</i>]	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že metabolismus vorikonazolu a metabolismus NNRTI se mohou vzájemně inhibovat. Nálezy 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.
Cimetidin (400 mg BID) [<i>nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH žaludku</i>]	Vorikonazol $C_{max} \uparrow 18 \%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 23 \%$	Žádná úprava dávky
Digoxin (0.25 mg QD) [<i>substrát P-gp</i>]	Digoxin $C_{max} \leftrightarrow$ Digoxin $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) [<i>inhibitor a substrát CYP3A4</i>]	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
Makrolidová antibiotika		Žádná úprava dávky

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Erythromycin (1 g BID) [<i>inhibitor CYP3A4</i>] Azithromycin (500 mg QD)	Vorikonazol $C_{\max}$ a AUC_{τ} $\leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{\max}$ a AUC_{τ} $\leftrightarrow$ Účinek vorikonazolu na erythromycin nebo azithromycin není znám.	
Kyselina mykofenolová (1 g jednorázová dávka) [<i>substrát UDP-glukuronyl transferázy</i>]	Kyselina mykofenolová $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ Kyselina mykofenolová AUC_t $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky
Prednisolon (60 mg jednorázová dávka) [<i>substrát CYP3A4</i>]	Prednisolon $C_{\max}$ $\uparrow$ 11 % Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ $\uparrow$ 34 %	Žádná úprava dávky
Ranitidin (150 mg BID) [<i>zvyšuje hodnotu pH žaludku</i>]	Vorikonazol $C_{\max}$ a AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Žádná úprava dávky

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání vorikonazolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. 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 přípravek Voriconazole Olikla během těhotenství používat.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou kontracepci.

Kojení

Vylučování vorikonazolu do mateřského mléka nebylo hodnoceno. Při zahájení léčby přípravkem Voriconazole Olikla je nutno ukončit kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vorikonazol má středně závažný vliv na schopnost řídit a 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

Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes

2 000 jedinců (včetně 1 603 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 s aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

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

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

Četnosti jsou definovány 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 $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každého systému v organismu jsou nežádoucí účinky uváděny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky hlášené u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol, shrnuje následující tabulka:

<u>Třída orgánových systémů dle MedDRA</u>	<u>Velmi časté $\geq 1/10$</u>	<u>Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$</u>	<u>Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$</u>	<u>Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$</u>	<u>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</u>
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, eozinofilie	Diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			Adrenální insuficience, hypothyreóza	Hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Periferní edém	Hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			

Psychiatrické poruchy		Deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stav zmatenosti			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Křeče, synkopa, třes, hypertonie ³ , parestezie, somnolence, závrať	Otok mozku, encefalopatie ⁴ , extrapyramidová porucha ⁵ , periferní neuropatie, ataxie, hypestezie, dysgeuzie	Hepatální encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	Zhoršené vidění ⁶	Retinální krvácení	Porucha optického nervu ⁷ , papiledém ⁸ ,	Atrofie optického	

<u>Třída orgánových systémů dle MedDRA</u>	<u>Velmi časté ≥ 1/10</u>	<u>Časté ≥ 1/100 až < 1/10</u>	<u>Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100</u>	<u>Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000</u>	<u>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</u>
			okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			Hypakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		Supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	Komorová fibrilace, komorové extrasystoly, komorová tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie	Torsades de pointes, kompletní atrioventrikulární blokáda, blokáda Tawarova raménka, nodální rytmus	
Cévní poruchy		Hypotenze, flebitida	Tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Respirační tíseň ⁹	Syndrom akutní respirační 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, fototoxicita, purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	Toxická epidermální nekrolýza, angioedém, aktinická keratóza, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Kožní lupus erythematosus*, ephelides*, lentigo*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové		Bolest zad	Artritida		Periostitida*
<u>Třída orgánových systémů dle MedDRA</u>	<u>Velmi časté ≥ 1/10</u>	<u>Časté ≥ 1/100 až < 1/10</u>	<u>Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100</u>	<u>Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000</u>	<u>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</u>
tkáně					
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	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 šíje 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

Poruchy zraku

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

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

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

Dermatologické reakce

V klinických studiích se dermatologické reakce vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi často, ale 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 těžkým kožním reakcím, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (méně často), toxické epidermální nekrolýzy (vzácně) a erythema multiforme (vzácně).

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

U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k závažným kožním nežádoucím účinkům (SCAR), zahrnujícím Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) (méně často), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) (vzácně), lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

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 horního limitu normy (ULN) (jež nebylo nutně spojeno s nežádoucím účinkem) dosáhla v klinickém programu hodnocení vorikonazolu 18,0 % (319/1768) u 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, mezi něž patří případy žloutenky, hepatitidy a selhání jater vedoucí k úmrtí (viz bod 4.4).

Profylaxe

V otevřené multicentrické srovnávací studii srovnávající vorikonazol a itraconazol jako primární profylaxi u dospělých a dospívajících příjemců alogenních HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné invazivní mykotické infekce (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 studována u 288 dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kterým byl podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo terapeutické (105) účely v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zjišťována u dalších 158 dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let sledovaných v rámci programů užití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u dětských pacientů byla v porovnání s dospělými zjištěna tendence k vyšší četnosti případů zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášených jako nežádoucí příhody v klinických studiích (zvýšená hladina aminotransferáz u 14,2 % dětských pacientů oproti 5,3 % u dospělých). Data po uvedení přípravku na trh naznačují, že u dětských pacientů by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a papiloedém (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

Česká republika

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 fotofobie 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: J02AC03

Mechanismus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 α -lanosteroldemethylace 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.

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 1 193–4 380 ng/ml) a 3 742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2 027–6 302 ng/ml) (v uvedeném pořadí). Pozitivní souvislost mezi středními, maximálními nebo minimálními plazmatickými koncentracemi vorikonazolu a účinností v terapeutických studiích nebyla zjištěna a ve studiích profylaxe nebyl tento vztah zkoumán.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Vorikonazol vykazuje *in vitro* 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 antimykotikům 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 pro druhy *Fusarium*.

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

In vitro aktivita vůči klinicky izolovaným patogenům byla pozorována u druhů *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* a *Histoplasma capsulatum*, přičemž u většiny kmenů docházelo k inhibici při koncentracích vorikonazolu v rozmezí od 0,05 do 2 μ g/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 předtím, 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 není *in vitro* aktivita vorikonazolu vůči druhům *Candida* stejná. Zejména u *C. glabrata* jsou hodnoty MIC vorikonazolu u izolátů kmenů rezistentních na flukonazol 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 spp.</i>	Hraniční hodnoty MIC (mg/l)	
	≤ S (citlivé)	> R (rezistentní)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Nejsou stanoveny	
<i>Candida krusei</i> ³	Nejsou stanoveny	
Další <i>Candida spp.</i> ⁴	Nejsou stanoveny	

¹Kmeny s hodnotami MIC vyššími než MIC pro citlivé kmeny (S) jsou vzácné nebo nebyly dosud hlášeny. Identifikace a stanovení citlivosti těchto izolátů se musí zopakovat a pokud se výsledky potvrdí, izoláty se pošlou do referenční laboratoře.

²V klinických studiích byla odpověď na léčbu vorikonazolem u pacientů s infekcemi *C. glabrata* o 21 % nižší v porovnání s *C. albicans*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis*. Údaje *in vitro* ukázaly mírné zvýšení rezistence *C. glabrata* na vorikonazol.

³V klinických studiích byla odpověď na léčbu vorikonazolem u infekcí *C. krusei* obdobná jako u *C. albicans*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis*. Nicméně protože bylo pro EUCAST analýzu dostupných pouze 9 případů, je v současnosti nedostatek důkazů pro stanovení hraničních hodnot pro *C. krusei*.

⁴EUCAST dosud nestanovil hraniční hodnoty vorikonazolu pro ostatní druhy kandid.

Klinické zkušenosti

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

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

Vorikonazol má *in vitro* fungicidní účinnost vůči druhům *Aspergillus*. Účinnost a přínos vorikonazolu z hlediska přežívání vůči klasickému amfotericinu B v primární léčbě akutní invazivní aspergilózy byly prokázány v otevřené, randomizované, multicentrické studii 277 pacientů s poruchou imunity léčených po dobu 12 týdnů. Vorikonazol byl podáván intravenózně v režimu s nasycovací dávkou 6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin následovanou udržovací dávkou 4 mg/kg každých 12 hodin po dobu minimálně 7 dnů. Poté 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.

Kandidové sepse 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 (Data Review Committee, DRC), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací kandid z krve a infikovaných hlubokých tkání za 12 týdnů po ukončení léčby (End of Treatment, EOT). 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 o nejzazším hodnotitelném časovém okamžiku (EOT – ukončení léčby, nebo 2, 6, nebo 12 týdnů po EOT), byla hodnota úspěšné odezvy 65% u vorikonazolu a 71% v režimu amfotericinu B a následně flukonazolu.

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

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

Těžké refrakterní infekce způsobené druhy *Candida*

Úspěšný výsledek léčby byl pozorován u 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida* (včetně kandidémie, diseminované a dalších typů invazivní kandidózy) kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. 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*: Sedm (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 předchází antimykotickou léčbu buď nesnášela, nebo byla vůči ní refrakterní.

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

Vorikonazol byl porovnáván s itrakonazolem jako primární profylaxe v otevřené, srovnávací, multicentrické studii dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaktickém 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 akutní myeloidní leukemii (AML). 58 % všech pacientů podstoupilo myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným přípravkem byla zahájena ihned po HSCT: 224 pacientů užívalo vorikonazol a 241 užívalo itrakonazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem u skupiny MITT činil u vorikonazolu 96 dní a u itrakonazolu 68 dní.

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

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

* Primární cíl studie

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

V tabulkách níže je uvedena míra výskytu průlomových IMI do dne 180 a primární cíl studie, což je úspěch ke dni 180, u pacientů s AML a s 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 korekci na 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 pacienti 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 scedosporiázy (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 jednom 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 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 s 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 dětí ve věku od 12 do < 18 let.

Klinické studie zkoumající QTc interval

Ke zhodnocení efektu na QTc interval zdravých dobrovolníků, byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie jednorázového podání třech perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přizpůsobené průměrné maximální nárůsty v QTc po podání vorikonazolu v dávce 800, 1 200 a 1 600 mg byly 5,1, 4,8 a 8,2 ms, po podání ketokonazolu v dávce 800 mg 7 ms. Nikdo z účastníků studie v žádné skupině neměl nárůst v 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 2× 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 zvyšování perorální dávky v průměru z 200 mg 2× denně na 300 mg 2× 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 2× denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne šestý 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 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 %.

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

Biotransformace

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

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

Studie *in vivo* 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_{τ}) je u jedinců s jeho slabým metabolismem průměrně 4krát vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolismem. Jedinci, kteří jsou heterozygotní extenzivní metabolizátoři vykazují v průměru dvakrát vyšší expozici vorikonazolu než, jejich homozygotní protějšky s extenzivním metabolismem.

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

Eliminace z organismu

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

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

Terminální poločas vorikonazolu závisí na dávce a při perorální dávce dosahuje přibližně 6 hodin po podání 200 mg (perorálně). 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). 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). Mezi zdravými staršími ženami (≥ 65 let) a zdravými mladými ženami (18–45 let) nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v hodnotách $C_{\max}$ a AUC_{τ} .

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.

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 od 26 imunokompromitovaných dospívajících pacientů ve věku 12 až < 17 let. Vícenásobné intravenózní

dávky 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg 2× denně a vícenásobné perorální dávky (po použití prášku pro perorální suspenzi) 4 mg/kg, 6 mg/kg a 200 mg 2× denně byly hodnoceny ve třech pediatrických farmakokinetických studiích. Intravenózní nasycovací dávka 6 mg/kg 2× denně v den 1 následovaná intravenózní dávkou 4 mg/kg 2× denně a perorálními tabletami 300 mg 2× 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_T) 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 mg/kg 2× denně, resp. 8 mg/kg 2× denně byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po intravenózní dávce 3 mg/kg 2× denně, resp. 4 mg/kg 2× denně. Předpokládaná celková expozice u dětí po perorální udržovací dávce 9 mg/kg (maximálně 350 mg) 2× denně byla srovnatelná s expozicí u dospělých po dávce 200 mg perorálně 2× denně. Intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne systémovou expozici vorikonazolu přibližně 2krát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

Vyšší udržovací i.v. dávka u dětských pacientů v porovnání s dospělými odráží vyšší eliminační kapacitu u dětských pacientů díky většímu poměru velikosti jater k velikosti celého těla. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů s 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 by dospívající ve věku 12–14 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg měli dostávat dětské dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Po jednorázové perorální dávce (200 mg) byla hodnota AUC u jedinců s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Childovy-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_T u jedinců se středně těžkou cirhózou jater (stupeň B podle Childovy-Pughovy klasifikace), kteří dostávali udržovací dávku 100 mg 2× denně a u jedinců s normální funkcí jater, kteří dostávali dávku 200 mg 2× denně, podobná. Žádné farmakokinetické údaje pro pacienty s těžkou cirhózou jater (stupeň C podle Childovy-Pughovy klasifikace) nejsou k dispozici (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity s opakovaným podáváním 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. Klasické studie farmakologické bezpečnosti, genotoxicity nebo kancerogenního potenciálu neprokázaly zvláštní nebezpečí pro lidi.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablet:

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy
Povidon K30
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablet:

Potahová soustava Opadry II OY-LS-28908 bílá:
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)
Makrogol 4000 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Bílá HDPE lahvička, dětský bezpečnostní šroubovací PP uzávěr s těsnicí folií, obsahující 30 potahovaných tablet.
- Průhledný PVC/Al blistr obsahující 10 resp. 14 potahovaných tablet.

Velikost balení:

HDPE lahvička

30 potahovaných tablet

Blistr

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

26/1012/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24.7. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2023