

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VERRIA 50 mg filmom obalené tablety
VERRIA 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

VERRIA 50 mg filmom obalené tablety
Jedna tableta obsahuje 50 mg vorikonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 67,8 mg.

VERRIA 200 mg filmom obalené tablety
Jedna tableta obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 271,2 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

VERRIA 50 mg filmom obalené tablety: biela až takmer biela, okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 7,2 mm.

VERRIA 200 mg filmom obalené tablety: biela až takmer biela, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s veľkosťou približne 15,9 x 8,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vorikonazol je širokospektrálne triazolové antimykotikum, indikované dospelým a deťom vo veku od 2 rokov s nasledovnými indikáciami:

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

Liečba závažných invazívnych infekcií vyvolaných druhmi *Candida* (vrátane *C. krusei*) rezistentnými na flukonazol.

Liečba závažných mykotických infekcií vyvolaných druhmi *Scedosporium* a *Fusarium*.

VERRIA má byť podávaná primárne pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

Profylaxia invazívnych mykotických infekcií u vysoko rizikových pacientov s alogénnou transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek (hematopoietic stem cell transplant HSCT).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia, majú byť v prípade potreby monitorované a korigované pred začatím a počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.4).

VERRIA je tiež dostupná ako 200 mg/50 mg filmom obalené tablety.

Liečba

Dospelí

Liečbu je potrebné začať špecifikovaným režimom nasycovacej dávky buď intravenózne alebo perorálne podávaného vorikonazolu s cieľom dosiahnuť prvý deň plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu. Vďaka vysokej biologickej dostupnosti po perorálnom podaní (96 %; pozri časť 5.2) je prechod medzi intravenóznou a perorálnou aplikáciou, pokiaľ je to klinicky indikované, možný.

Podrobné informácie o odporúčaní dávkovania sú uvedené v nasledovnej tabuľke:

| | Intravenózne | Perorálne | |
|--|--------------------------|---|--|
| | | Pacienti s telesnou hmotnosťou 40 kg a viac | Pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg* |
| Režim pri nasycovanej dávke (prvých 24 hodín) | 6 mg/kg každých 12 hodín | 400 mg každých 12 hodín | 200 mg každých 12 hodín |
| Udržiavacia dávka (po prvých 24 hodinách) | 4 mg/kg dvakrát denne | 200 mg dvakrát denne | 100 mg dvakrát denne |

*týka sa to i pacientov vo veku 15 rokov a starších

Dĺžka trvania liečby

Dĺžka trvania liečby má byť čo najkratšia, v závislosti od klinickej a mykologickej odpovede pacienta. Pri dlhodobej expozícii vorikonazolu viac ako 180 dní (6 mesiacov) sa vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.1).

Úprava dávky (dospelí)

Ak pacient nereaguje adekvátne na liečbu, možno udržiavaciu dávku zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnej aplikácii. U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg sa môže perorálna dávka zvýšiť na 150 mg dvakrát denne.

Ak pacient nie je schopný tolerovať liečbu zvýšenou dávkou, znižujte perorálnu dávku po 50 mg na udržiavaciu dávku 200 mg dvakrát denne (alebo 100 mg dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg).

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

Deti (vo veku 2 až < 12 rokov) a mladší dospelivajúci s nízkou telesnou hmotnosťou (vo veku 12 až 14 rokov a < 50 kg)

Vorikonazol má byť dávkovaný ako u detí, pretože u týchto mladších dospelivajúcich sa vorikonazol metabolizuje skôr ako u detí, než ako u dospelých.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

| | Intravenózne | Perorálne |
|--|--------------------------|---|
| Režim pri nasycovanej dávke (prvých 24 hodín) | 9 mg/kg každých 12 hodín | Neodporúča sa |
| Udržiavacia dávka (po prvých 24 hodinách) | 8 mg/kg dvakrát denne | 9 mg/kg dvakrát denne (maximálna dávka je 350 mg dvakrát denne) |

Poznámka: Na základe analýzy farmakokinetiky u populácie 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospievajúcich pacientov vo veku 12 až < 17 rokov.

Odporúča sa začať liečbu intravenóznym režimom a perorálny režim sa má zvažovať len po významnom klinickom zlepšení. Je potrebné poznamenať, že intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu systémovú expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

Tieto odporúčania pre perorálnu dávku u detí sú založené na štúdiách, v ktorých sa vorikonazol podával vo forme prášku na perorálnu suspenziu. Bioekvivalencia medzi práškom na perorálnu suspenziu a tabletami sa u pediatrickej populácie neštudovala. Vzhľadom na predpokladanú krátku dobu gastroenterálnej pasáže u pediatrických pacientov, sa môže absorpcia tabliet u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi líšiť. Preto sa odporúča u detí vo veku 2 až < 12 rokov podávať liek vo forme perorálnej suspenzie.

Všetci ostatní dospievajúci (vo veku od 12 do 14 rokov a ≥ 50 kg; od 15 do 17 rokov bez ohľadu na telesnú hmotnosť)

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

Úprava dávkovania (deti [vo veku 2 až < 12 rokov] a mladí dospievajúci s nízkou telesnou hmotnosťou [vo veku 12 až 14 rokov a < 50 kg])

Ak je odpoveď pacienta na liečbu nedostatočná, dávka sa môže postupne zvyšovať o 1 mg/kg (alebo postupne o 50 mg, ak bola na začiatku podaná maximálna perorálna dávka 350 mg). Ak pacient nie je schopný liečbu tolerovať, je potrebné znižovať dávku postupne o 1 mg/kg (alebo postupne o 50 mg, ak bola na začiatku podaná maximálna perorálna dávka 350 mg).

Použitie u pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s nedostatočnosťou pečene alebo obličiek sa neskúmalo (pozri časti 4.8 a 5.2).

Profylaxia u dospelých a detí

S profylaxiou sa má začať v deň transplantácie a môže sa podávať až po dobu 100 dní. Profylaxia má byť čo najkratšia v závislosti od rizika vzniku invazívnej mykotickej infekcie (IFI, z angl. invasive fungal infection) definovanej neutropéniou alebo imunosupresiou. V profylaxii je možné pokračovať až do 180 dní po transplantácii len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo ochorením spôsobeným reakciou štepu proti príjemcovi (graft versus host disease, GvHD) (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaný režim dávkovania pri profylaxii je rovnaký ako pri liečbe v príslušných vekových skupinách. Riadte sa, prosím, vyššie uvedenými tabuľkami pre liečbu.

Dĺžka trvania profylaxie

Bezpečnosť a účinnosť užívania vorikonazolu dlhšie ako 180 dní sa v klinických štúdiách dostatočne neskúmali.

Užívanie vorikonazolu v profylaxii dlhšie ako 180 dní (6 mesiacov) vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.1).

Nasledovné pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

Pri profylaktickom použití sa neodporúča upravovať dávku v prípade nedostatočnej účinnosti alebo výskytu nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou. V prípade nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa musí zvážiť vysadenie vorikonazolu a použitie iných antimykotík (pozri časti 4.4 a 4.8).

Úprava dávkovania v prípade súbežného podávania

Fenytoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši z 200 mg na 400 mg perorálne dvakrát denne (zo 100 mg na 200 mg perorálne dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg), pozri časti 4.4 a 4.5.

Pokiaľ je to možné, treba sa vyhnúť kombinácii vorikonazolu s rifabutínom. Ak je však podanie kombinácie jednoznačne potrebné, je možné zvýšiť udržiavaciu dávku vorikonazolu z 200 mg na 350 mg perorálne dvakrát denne (zo 100 mg na 200 mg perorálne dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou do 40 kg), pozri časti 4.4 a 4.5.

Efavirenz sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirenz znižuje o 50 %, t.j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom skončí, iniciálna dávka efavirenz sa má vrátiť na pôvodnú dávku (pozri časti 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Farmakokinetika perorálne podaného vorikonazolu pri renálnom poškodení nie je ovplyvnená. Preto sa nevyžaduje úprava dávkovania pri perorálnom podávaní u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Vorikonazol je hemodialyzovaný s klírensom 121 ml/min. 4-hodinová hemodialýza neodstráni adekvátne množstvo vorikonazolu do takej miery, aby bol dôvod na úpravu dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Odporúča sa dodržať štandardný dávkovací režim so zachovaním nasycovanej dávky, ale udržiavaciu dávku vorikonazolu u pacientov s ľahkou až stredne závažnou cirhózou (Childovo-Pughovo skóre A a B) treba znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

Vorikonazol sa neštudoval u pacientov so závažnou chronickou hepatálnou cirhózou (Childovo-Pughovo skóre C).

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti používania vorikonazolu u pacientov s abnormálnymi hepatálnymi funkčnými testami (aspartátaminotransferáza [AST], alanínaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými hepatálnymi funkčnými testami a klinickými prejavmi hepatálneho poškodenia, ako je ikterus, preto sa u pacientov so závažným hepatálnym poškodením môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene treba starostlivo monitorovať na liekovú toxicitu (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku VERRIA u detí vo veku menej ako 2 roky neboli doteraz stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčanie pre dávkovanie.

Spôsob podávania

VERRIA filmom obalené tablety je potrebné užívať minimálne jednu hodinu pred jedlom alebo jednu hodinu po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s CYP3A4 substrátmi, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, chinidínom alebo ivabradínom, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu spôsobiť predĺženie QTc intervalu a zriedkavý výskyt arytmie typu *torsades de pointes* (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s rifampicínom, karbamazepínom, fenobarbitalom a ľubovníkom bodkovaným, pretože tieto lieky pravdepodobne signifikantne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenzu 400 mg jedenkrát denne alebo vyššími je kontraindikované, pretože efavirenz významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu u zdravých jedincov v týchto dávkach. Vorikonazol tiež významne zvyšuje plazmatické koncentrácie efavirenzu (pozri časť 4.5, pri nižších dávkach pozri v časti 4.4).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (400 mg a viac dvakrát denne), pretože ritonavir pri tejto dávke významne znižuje plazmatické koncentrácie vorikonazolu u zdravých jedincov (pozri časť 4.5, pri nižších dávkach pozri v časti 4.4).

Súbežné podávanie s námeľovými alkaloidmi (ergotamín, dihydroergotamín), ktoré sú CYP3A4 substrátmi, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu viesť k ergotizmu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so sirolimusom, pretože vorikonazol pravdepodobne signifikantne zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s naloxegolom, substrátom CYP3A4, pretože zvýšené plazmatické koncentrácie naloxegolu môžu urýchliť príznaky vysadenia opiátov (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s tolvaptánom, pretože silné inhibítory CYP3A4, ako napríklad vorikonazol, zvyšujú plazmatickú koncentráciu tolvaptánu (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu s lurazidónom, pretože významné zvýšenie expozície lurazidónu má potenciál závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s venetoklaxom na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu, pretože je pravdepodobné, že vorikonazol významne zvýši plazmatické koncentrácie venetoklaxu a zvýši riziko syndrómu lýzy tumoru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívnosť

Opatrnosť treba zvýšiť pri predpisovaní vorikonazolu pacientom s hypersenzitívnosťou na iné azoly (pozri tiež časť 4.8).

Kardiovaskulárny systém

Vorikonazol býva spájaný s predĺžením QTc intervalu. Zriedkavé prípady *torsades de pointes* sa vyskytli u pacientov liečených vorikonazolom, u ktorých boli prítomné rizikové faktory, ako napr. kardiotoxická chemoterapia, kardiomyopatia, hypokaliémia v anamnéze a súbežne boli liečení liekmi, ktoré k týmto

stavom mohli prispieť. Vorikonazol sa má opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko arytmií, ako sú:

- Vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu
- Kardiomyopatia, zvlášť keď je prítomné srdcové zlyhávanie
- Sínusová bradykardia
- Prítomné symptomatické arytmie
- Súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Poruchy elektrolytov, ako napr. hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv jednorazových dávok vorikonazolu až po 4-násobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných jedincov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

Hepatotoxicita

V klinických skúšaní sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažných hepatálnych reakcií (vrátane klinickej hepatitídy, cholestázy a fulminantného hepatálneho zlyhania vrátane úmrtí). Prípady hepatálnych reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov so závažným základným ochorením (prevažne hematologické malignity). Prechodné hepatálne reakcie, vrátane hepatitídy a ikteru, sa vyskytli u pacientov bez ďalších identifikovateľných rizikových faktorov. Porucha pečene bola po prerušení liečby zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.8).

Monitorovanie hepatálnych funkcií

U pacientov liečených vorikonazolom treba dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratórne vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby vorikonazolom a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Dĺžka liečby má byť čo najkratšia, ak sa však pokračuje v liečbe na základe posúdenia pomeru prínosu a rizika (pozri časť 4.2), frekvenciu monitorovania je možno znížiť na raz mesačne, ak nedošlo k zmenám v hepatálnych funkčných testoch.

Ak sa hepatálne funkčné testy výrazne zvýšia, liečba vorikonazolom sa musí ukončiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby. Monitorovanie hepatálnych funkcií sa musí vykonávať ako u detí, tak aj u dospelých.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Fototoxicita

Užívanie vorikonazolu je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfýriou. Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby vorikonazolom vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF – sun protection factor).

- Skvamocelulárny karcinóm kože (SCC – squamous cell carcinoma of the skin)

U niektorých pacientov s hlásenými predchádzajúcimi fototoxickými reakciami, bol počas liečby hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby). Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými odborníkmi, má sa zvážiť ukončenie liečby vorikonazolom a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v užívaní vorikonazolu pokračuje, musí sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnocovanie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígnych lézií. Ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamocelulárny karcinóm kože, vorikonazol sa musí vysadiť (pozri nižšie časť pod Dlhodobá liečba)

- Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) zahŕňajúce ako Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic

symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade objavenia sa vyrážky musí byť pacient dôsledne monitorovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba vorikonazolom ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

U pacientov dostávajúcich azoly vrátane vorikonazolu boli hlásené reverzibilné prípady insuficiencie nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly so súbežne podávanými kortikosteroidmi alebo bez nich bola hlásená insuficiencia nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly bez kortikosteroidov je insuficiencia nadobličiek spojená s priamou inhibíciou steroidogenézy azolmi. U pacientov užívajúcich kortikosteroidy môže s vorikonazolom súvisiaca CYP3A4 inhibícia ich metabolizmu viesť k nadmernému množstvu kortikosteroidov a supresii nadobličiek (pozri časť 4.5). U pacientov dostávajúcich vorikonazol súbežne s kortikosteroidmi bol tiež hlásený Cushingov syndróm s následnou insuficienciou nadobličiek alebo bez nej. Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas aj po ukončení liečby vorikonazolom dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky a prejavy Cushingovho syndrómu alebo insuficiencie nadobličiek.

Dlhodobá liečba

Pri dlhodobej expozícii (liečba alebo profylaxia) viac ako 180 dní (6 mesiacov) sa vyžaduje starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika a lekári musia preto zvážiť potrebu obmedziť expozíciu vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 5.1).

V súvislosti s dlhodobou liečbou vorikonazolom bol hlásený skvamocelulárny karcinóm kože (SCC – squamous cell carcinoma of the skin) (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby).

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalického fosfatázy boli hlásené u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby vorikonazolom po konzultácii s viacerými lekármi.

Zrakové nežiaduce reakcie

Boli hlásené prolongované zrakové nežiaduce reakcie, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papiloidému (pozri časť 4.8).

Renálne nežiaduce reakcie

U závažne chorých pacientov sa počas liečby vorikonazolom pozorovalo akútne renálne zlyhanie. Pacienti liečení vorikonazolom pravdepodobne súbežne užívajú nefrotoxické lieky a zároveň trpia ochoreniami potenciálne vedúcimi k zníženiu renálnych funkcií (pozri časť 4.8).

Monitorovanie renálnych funkcií

Pacientov treba monitorovať z hľadiska možnosti rozvoja poruchy renálnych funkcií. Monitorovanie má zahŕňať posudzovanie laboratórnych parametrov, predovšetkým koncentrácie sérového kreatinínu.

Monitorovanie funkcií pankreasu

Pacienti, najmä deti, s rizikovými faktormi vzniku akútnej pankreatitídy (napr. nedávna chemoterapia, transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) majú byť počas liečby vorikonazolom dôkladne monitorovaní. V takomto klinickom prípade je vhodné zvážiť monitorovanie hladín sérovej amylázy alebo lipázy.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný pre pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších. U pediatrickej populácie bola pozorovaná vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Hepatálne funkcie sa musia monitorovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov

s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane SCC)

Frekvencia výskytu fototoxických reakcií je vyššia v pediatrickej populácii. Keďže sa hlásil vývoj smerom k SCC, v tejto populácii pacientov sa vyžadujú prísne opatrenia na fotoprotekciu. U detí, u ktorých sa objavia poškodenia spôsobené vplyvom slnečného žiarenia ako sú napr. lentigá alebo pehy, sa odporúča vyhýbanie sa slnku a dermatologické sledovanie, dokonca aj po vysadení liečby.

Profylaxia

V prípade nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (hepatotoxicita, závažné kožné reakcie vrátane fototoxicity a SCC, závažné alebo dlhodobé poruchy zraku a periostitída), sa musí zvážiť vysadenie vorikonazolu a použitie alternatívnych antimykotík.

Fenytóin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

Odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín fenytóinu pri jeho súbežnom podávaní s vorikonazolom. Súbežnému podávaniu vorikonazolu a fenytóinu sa treba vyhnúť, ak prínos neprevažuje nad rizikom (pozri časť 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

Pri súbežnom podávaní vorikonazolu s efavirenzom sa dávka vorikonazolu má zvýšiť na 400 mg každých 12 hodín a dávka efavirensu sa má znížiť na 300 mg každých 24 hodín (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Glasdegib (substrát CYP3A4)

Pri súbežnom podávaní vorikonazolu sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií glasdegibu a zvýšenie rizika predĺženia QTc (pozri časť 4.5). Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG.

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

Pri súbežnom podávaní vorikonazolu s inhibítormi tyrozínkinázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4 sa očakáva zvýšenie plazmatických koncentrácií inhibítorov tyrozínkinázy a rizika nežiaducich reakcií. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa znížiť dávku inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.5).

Rifabutín (silný induktor CYP450)

Pri súbežnom podávaní rifabutínu s vorikonazolom sa odporúča starostlivé monitorovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií (napr. uveitídy). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a rifabutínu sa treba vyhnúť, ak prínos neprevažuje nad rizikom (pozri časť 4.5).

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

Súbežnému podávaniu vorikonazolu s nízkou dávkou ritonaviru (100 mg dvakrát denne) je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodňuje použitie vorikonazolu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimusom sa neodporúča, pretože sa očakáva, že vorikonazol významne zvýši koncentrácie everolimusu. V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by poskytovali odporúčania pre dávkovanie v takejto situácii (pozri časť 4.5).

Metadón (substrát CYP3A4)

Časté monitorovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s metadónom, vrátane predĺženia QTc, sa odporúča pri jeho súbežnom podávaní s vorikonazolom, keďže sa hladiny metadónu po súbežnom podaní s vorikonazolom zvýšili. Môže sa vyžadovať zníženie dávky metadónu (pozri časť 4.5).

Krátkodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

Zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo účinkujúcich opiátov, ktoré majú podobnú štruktúru ako alfentanil a metabolizujú sa pomocou CYP3A4 (napr. sufentanil), sa má zvážiť pri ich súbežnom podávaní s vorikonazolom (pozri časť 4.5). Keďže pri súbežnom podávaní alfentanilu s vorikonazolom je polčas alfentanilu 4-násobne predĺžený a v nezávislej publikovanej štúdií viedlo súbežné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia monitorovania respiračných funkcií).

Dlhodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

Zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo účinkujúcich opiátov metabolizovaných pomocou CYP3A4 (napr. hydrokodónu) sa má zvážiť pri ich súbežnom podávaní s vorikonazolom. Môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (pozri časť 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu a perorálneho flukonazolu viedlo k významnému zvýšeniu C_{max} a AUC_{τ} vorikonazolu u zdravých jedincov. Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktoré môžu eliminovať tento účinok, neboli stanovené. Monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s vorikonazolom sa odporúča, ak sa vorikonazol používa následne po flukonazole (pozri časť 4.5).

Laktóza

VERRIA filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vorikonazol je metabolizovaný izoenzýmami cytochrómu P450, CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 a inhibuje ich aktivitu. Inhibítory alebo induktory týchto izoenzýmov môžu zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie vorikonazolu a existuje možnosť, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných týmito izoenzýmami CYP450, hlavne pri látkach metabolizovaných CYP3A4, keďže vorikonazol je silným inhibítorom CYP3A4, aj keď nárast AUC je závislý od substrátu (pozri tabuľku nižšie).

Ak nie je špecifikované inak, štúdie liekovej interakcie sa uskutočnili so zdravými dospelými mužmi, s opakovaným dávkovaním perorálneho vorikonazolu 200 mg dvakrát denne až do dosiahnutia rovnovážneho stavu. Tieto výsledky sú relevantné i pre iné populácie pacientov a iné spôsoby podávania.

Vorikonazol sa má opatrne podávať pacientom súbežne liečených liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Tam, kde prichádza do úvahy tiež možnosť, že vorikonazol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných izoenzýmami CYP3A4 (niektoré antihistaminiká, chinidín, cisaprid, pimozid a ivabradín), je ich súbežné podávanie kontraindikované (pozri nižšie a časť 4.3).

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“). Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 % intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí (\leftrightarrow), nižšie (\downarrow) alebo vyššie (\uparrow) ako interval 80 – 125 %. Hviezdička (*) naznačuje

vzájomnú interakciu. Skratky AUC_{τ} , AUC_t a $AUC_{0-\infty}$ predstavujú plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna, v uvedenom poradí.

Interakcie v tabuľke sú uvedené v nasledovnom poradí: kontraindikácie, tie ktoré vyžadujú úpravu dávky a starostlivé klinické a/alebo biologické sledovanie a nakoniec tie, ktoré nepredstavujú významnú farmakokinetickú interakciu, ale môžu byť klinicky významné v tejto terapeutickú oblasti.

| Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|--|--|--|
| Astemizol, cisaprid, pimozyd, chinidín, terfenadín a ivabradín [<i>substráty CYP3A4</i>] | Hoci to nebolo skúmané, zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu vyvolať predĺženie QTc intervalu a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> . | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |
| Karbamazepín a dlhodobó pôsobiace barbituráty (napr. fenobarbital, mefobarbital) [<i>silné induktory CYP450</i>] | Hoci to nebolo skúmané, karbamazepín a dlhodobó pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu. | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |
| Efavirenz (nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) [<i>induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4</i>] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID* | Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 % | Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenz 400 mg QD alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenz znižovaná na 300 mg QD. Po ukončení liečby vorikonazolom, sa má úvodná dávka efavirenz obnoviť (pozri časť 4.2 a 4.4). |
| Námel'ové alkaloidy (napr. ergotamín a dihydroergotamín) [<i>substráty CYP3A4</i>] | Hoci to nebolo skúmané, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových alkaloidov a vedie k ergotizmu. | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |
| Lurazidón [substrát CYP3A4] | Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci táto interakcia sa neskúmala. | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |

| Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|--|--|--|
| Naloxegol [substrát CYP3A4] | Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci táto interakcia sa neskúmala. | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |
| Rifabutín [<i>silný induktor CYP450</i>] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 350 mg BID)* 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)* | Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutín C_{max} ↑ 195 % Rifabutín AUC_{τ} ↑ 331 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 % | Súbežnému používaniu vorikonazolu a rifabutínu sa treba vyhýbať, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 350 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2). Pri súbežnom podávaní rifabutínu s vorikonazolom sa odporúča starostlivé sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií rifabutínu (napr. uveitída). |
| Rifampicín (600 mg QD) [<i>silný induktor CYP450</i>] | Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 % | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |
| Ritonavir (inhibitor proteázy) [<i>silný induktor CYP450;</i> <i>inhibitor a substrát CYP3A4</i>] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízka dávka (100 mg BID)* | Ritonavir C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 % | Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a vyššie BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa treba vyhýbať, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta odôvodní použitie vorikonazolu. |
| Ľubovník bodkovaný [<i>induktor CYP450; induktor P-gp</i>] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka) | V nezávislej publikovanej štúdii, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 % | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |
| Tolvaptán [substrát CYP3A] | Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci táto interakcia sa neskúmala. | Kontraindikované (pozri časť 4.3) |

| Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|---|--|--|
| Venetoklax [substrát CYP3A] | Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala. | Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu (pozri časť 4.3). Počas stáleho denného dávkovania venetoklaxu je potrebné znížiť dávku venetoklaxu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností lieku. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity. |
| Flukonazol (200 mg QD) [<i>inhibítor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4</i>] | Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND | Znížená dávka a/alebo frekvencia podávania vorikonazolu a flukonazolu, ktoré by odstránili tento účinok, sa nestanovili. Ak sa vorikonazol používa následne po flukonazole, odporúča sa sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s vorikonazolom. |
| Fenytoín [<i>substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450</i>] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)* | Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenytoín C_{max} ↑ 67 % Fenytoín AUC_{τ} ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 % | Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytoínu sa treba vyhýbať, pokiaľ prínos prevýši riziko. Odporúča sa starostlivé sledovanie plazmatických hladín fenytoínu. Fenytoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 400 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2). |
| Letermovir [<i>induktor CYP2C9 a CYP2C19</i>] | Vorikonazol C_{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonazol C_{12} ↓ 51% | Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu. |
| Glasdegib [substrát CYP3A4] | Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, | Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4). |

| Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|--|---|--|
| | hoci sa táto interakcia neskúmala. | |
| Inhibítory tyrozínkinázy (napr. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4] | Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci sa táto interakcia neskúmala. | Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy (pozri časť 4.4). |
| Antikoagulanciá Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9] Iné perorálne kumaríny (napr. fenprokumón, acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4] | Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné. Hoci to nebolo skúmané, vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času. | Odporúča sa starostlivé sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť. |
| Ivakaftor [substrát CYP3A4] | Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich reakcií, hoci sa táto interakcia neskúmala. | Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru. |
| Benzodiazepíny [substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (napr. triazolam, alprazolam) | V nezávislej publikovanej štúdii, AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 3,7- násobne. V nezávislej publikovanej štúdii, C _{max} midazolamu ↑ 3,8-násobne AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 10,3- násobne. Hoci to nebolo skúmané, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok. | Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov. |
| Imunosupresíva | | |

| Liek [Mechanizmus interakcie] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|---|---|---|
| <p><i>[substráty CYP3A4]</i></p> <p>Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)</p> <p>Everolimus [tiež substrát P-gp]</p> <p>Cyklosporín (u stabilizovaných príjemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)</p> | <p>V nezávislej publikovanej štúdií, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6-krát Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krát</p> <p>Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci táto interakcia sa neskúmala.</p> <p>Cyklosporín C_{max} ↑ 13 % Cyklosporín AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221 %</p> | <p>Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimusu je kontraindikované (pozri časť 4.3).</p> <p>Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).</p> <p>Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených cyklosporínom sa odporúča, aby sa dávka cyklosporínu znížila na polovicu a hladina cyklosporínu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny cyklosporínu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u></p> <p>Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených takrolimusom sa odporúča, aby sa dávka takrolimusu znížila na tretinu pôvodnej dávky a hladina takrolimusu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny takrolimusu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny takrolimusu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u></p> |
| <p>Dlhodobo pôsobiace opiáty <i>[substráty CYP3A4]</i></p> <p>Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)</p> | <p>V nezávislej publikovanej štúdií, Oxykodón C_{max} ↑ 1,7-krát Oxykodón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krát</p> | <p>Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť nevyhnutné časté sledovanie nežiaducich reakcií</p> |

| Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|--|---|--|
| | | spojených s opiátmi. |
| Metadón (32 – 100 mg QD) [<i>substrát CYP3A4</i>] | R-metadón (aktívny) C_{max} ↑ 31 % R-metadón (aktívny) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadón C_{max} ↑ 65 % S-metadón AUC_{τ} ↑ 103 % | Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s metadónom, vrátane predĺženia QTc intervalu. Môže byť potrebné zníženie dávky metadónu. |
| Nesteroidové antiflogistiká (NSAID) [<i>substráty CYP2C9</i>] Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka) Diklofenak (50 mg jednorazová dávka) | S-Ibuprofén C_{max} a 20 % S-Ibuprofén $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 % | Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojenej s NSAID. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAID. |
| Omeprazol (40 mg QD)* [<i>inhibítor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4</i>] | Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41 % Iné inhibítory protónovej pumpy, ktoré sú substrátmi CYP2C19, môžu byť tiež inhibované vorikonazolom a môžu mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov. | Neodporúča sa úprava dávky vorikonazolu. Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už užívajúcich dávky omeprazolu 40 mg alebo vyššie sa odporúča znížiť dávku omeprazolu na polovicu. |
| Perorálne kontraceptíva* [<i>substrát CYP3A4; inhibítor CYP2C19</i>] Noretisterón/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD) | Etinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisterón C_{max} ↑ 15 % Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 % | Okrem sledovania nežiaducich reakcií spojených s vorikonazolom sa odporúča sledovanie aj nežiaducich reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami. |
| Krátkodobo pôsobiace opiáty [<i>substráty CYP3A4</i>] Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, so súbežným naloxónom) Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka) | V nezávislej publikovanej štúdií, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krát V nezávislej publikovanej štúdií, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krát | Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo pôsobiacich opiátov s podobnou štruktúrou ako alfentanil a metabolizovaných CYP3A4 (napr. sufentanil). Odporúča sa rozšírené a časté sledovanie respiračnej depresie a iných nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi. |
| Statíny (napr. lovastatín) [<i>substráty CYP3A4</i>] | Hoci to nebolo skúmané, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov, ktoré sú | Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínu. |

| Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|---|--|--|
| | metabolizované CYP3A4 a môže viesť k rabdomyolýze. | |
| Deriváty sulfonfylmočoviny (napr. tolbutamid, glipizid, glyburid) [<i>substráty CYP2C9</i>] | Hoci to nebolo skúmané, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie derivátov sulfonfylmočoviny a spôsobuje hypoglykémiiu. | Odporúča sa starostlivé sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky derivátov sulfonfylmočoviny. |
| Vinka alkaloidy (napr. vinkristín a vinblastín) [<i>substráty CYP3A4</i>] | Hoci to nebolo skúmané, vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie vinka alkaloidov a vedie k neurotoxícite. | Je potrebné zvážiť zníženie dávky vinka alkaloidov. |
| Iné inhibítory HIV proteázy (napr. sakvinavir, amprenavir a nelfinavir)* [<i>substráty a inhibítory CYP3A4</i>] | Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibítorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy. | Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky. |
| Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (napr. delavirdín, nevirapín)* [<i>substráty CYP3A4, inhibítory alebo induktory CYP450</i>] | Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Vplyv efavirenu na vorikonazol naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI. | Starostlivé sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky. |
| Tretinoín [substrát CYP3A4] | Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalciémia), hoci sa táto interakcia neskúmala. | Odporúča sa úprava dávky tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení. |
| Cimetidín (400 mg BID) [<i>nešpecifický inhibítor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka</i>] | Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 % | Žiadna úprava dávky |
| Digoxín (0,25 mg QD) [<i>substrát P-gp</i>] | Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_{τ} ↔ | Žiadna úprava dávky |
| Indinavir (800 mg TID) [<i>inhibítor a substrát CYP3A4</i>] | Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔ | Žiadna úprava dávky |
| Makrolidové antibiotiká Erytromycín (1 g BID) | Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ | Žiadna úprava dávky |

| Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>] | Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%) | Odporúčania týkajúce sa súbežného podania |
|---|---|---|
| [<i>inhibitor CYP3A4</i>] Azitromycín (500 mg QD) | Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy. | |
| Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [<i>substrát UDP-glukuronyl transferázy</i>] | Mykofenolová kyselina C_{max} ↔ Mykofenolová kyselina AUC_{τ} ↔ | Žiadna úprava dávky |
| Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [<i>substrát CYP3A4</i>] | Prednizolón C_{max} ↑ 11 % Prednizolón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 % | Žiadna úprava dávky Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom, aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4). |
| Ranitidín (150 mg BID) [<i>zvyšuje pH žalúdka</i>] | Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ | Žiadna úprava dávky |
| Flukloxacilín [<i>induktor CYP450</i>] | Boli hlásené výrazne znížené koncentrácie vorikonazolu v plazme. | Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, monitorujte možnú stratu účinku vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu. |

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie je k dispozícii dostatok informácií o použití vorikonazolu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Ak prínos pre matku jednoznačne neprevažuje nad možným rizikom pre plod, nesmie sa vorikonazol počas gravidity užívať.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby vždy užívať účinné kontraceptíva.

Dojčenie

Vylučovanie vorikonazolu do materského mlieka sa neskúmalo. Na začiatku liečby vorikonazolom sa musí prerušiť dojčenie.

Fertilita

V štúdií na zvieratách sa nepreukázalo poškodenie plodnosti u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

VERRIA má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže vyvolávať prechodné a reverzibilné zmeny videnia vrátane rozmazaného videnia, zmenenej/zvýšenej vizuálnej percepcie a/alebo fotofóbie. Pacienti sa musia vyhnúť potenciálne riskantným činnostiam, ako je vedenie vozidla alebo obsluha strojov, pokiaľ pocitujú uvedené príznaky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil vorikonazolu u dospelých je podložený integrovanou bezpečnostnou databázou s vyše 2 000 jedincami (vrátane 1 603 dospelých pacientov v terapeutických štúdiách) a ďalšími 270 dospelými v štúdiách profylaxie. To predstavuje heterogénnu populáciu zahŕňajúcu pacientov s hematologickými malignitami, pacientov infikovaných vírusom HIV s ezofageálnou kandidózou a refraktérnymi mykotickými infekciami, pacientov bez neutropénie s kandidémiou alebo aspergilózou a zdravých dobrovoľníkov.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli poruchy videnia, pyrexia, vyrážka, vracanie, nauzea, hnačka, bolesť hlavy, periférny edém, abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene, respiračná tieseň a abdominálna bolesť.

Závažnosť týchto nežiaducich reakcií bola vo všeobecnosti mierneho až stredne závažného stupňa. Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely, keď sa bezpečnostné údaje analyzovali podľa veku, rasy alebo pohlavia.

Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Vzhľadom na to, že väčšina štúdií bola otvoreného typu, v nasledovnej tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie všetkých kauzálít a ich kategórie frekvencií u 1 873 dospelých osôb zo spojenia terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií, usporiadané podľa jednotlivých orgánových systémov.

Kategórie frekvencie sú vyjadrené ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých frekvenčných kategórií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce účinky hlásené u pacientov užívajúcich vorikonazol:

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté 1/10 | Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ | Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ | Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ | Neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov) |
|---|----------------------------|---|--|--|---|
| Infekcie a nákazy | | sinusitída | pseudo-membranózna kolitída | | |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | | | | | skvamocelulárny karcinóm kože* (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | agranulocytóza ¹ , pancytopenia, trombocytopenia ² , leukopénia, anémia | zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília | diseminovaná intravaskulárna koagulácia | |
| Poruchy imunitného systému | | | hypersenzitivita | anafylaktoidná reakcia | |
| Poruchy endokrinného systému | | | adrenálna insuficiencia, hypotyroidizmus | hypertyroidizmus | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | periférny edém | hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia | | | |
| Psychické poruchy | | depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitovanosť, stav zmätenosti | | | |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy | kŕče, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat | edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypestézia, dysgeúzia | hepatálna encefalopatia, Guillainov-Barrého syndróm, nystagmus | |
| Poruchy oka | porucha zraku ⁶ | retinálne krvácanie | porucha optického nervu ⁷ , | atrofia optického nervu, zákal rohovky | |

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté 1/10 | Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ | Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ | Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ | Neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov) |
|---|--|---|---|--|--|
| | | | papiloedém ⁸ , okulygryrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | hypoakúzia, vertigo, tinnitus | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | supra-ventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia | ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QTc interval na elektrokardiograme, supraventrikulárna tachykardia | <i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulárna blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus | |
| Poruchy ciev | | hypotenzia, flebitída | tromboflebitída, lymfangitída | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | respiračná tieseň ⁹ | akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém | | | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea | cheilitída, dyspepsia, obstipácia, gingivitída | peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene | ikterus, cholestatický ikterus, hepatitída ¹⁰ | zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka | exfoliatívna dermatitída, alopecia, makulopapulózna vyrážka, pruritus, erytém | Stevensov-Johnsonov syndróm ⁸ , fototoxicita, purpura, urtikária, alergická dermatitída, | toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , | kožný lupus erythematosus*, ephelides*, lentigo* |

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté 1/10 | Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$ | Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ | Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ | Neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov) |
|--|------------------|---|--|--|--|
| | | | papulózna vyrážka, makulózna vyrážka, ekzém | angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po užití lieku | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | bolesť chrbta | artritída | | periostitída* |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | akútne zlyhanie obličiek, hematúria | nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | pyrexia | bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica | reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | zvýšená hladina kreatinínu v krvi | zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi | | |

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení lieku na trh.

¹ Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

² Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³ Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴ Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵ Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶ Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

⁷ Po uvedení lieku na trh bola hlásená prolongovaná optická neuritída. Pozri časť 4.4.

⁸ Pozri časť 4.4.

⁹ Zahŕňa dyspnoe a dyspnoe po námahe.

¹⁰ Zahŕňa poškodenie pečene vyvolané užitím lieku, toxickú hepatitídu, hepatocelulárne poškodenie a hepatotoxicitu.

¹¹ Zahŕňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia, fotofóbie, chloropsie, chromatopsie, farbosleposti, cyanopsie, poruchy oka, halo videnia, šeroslepoty, oscilopsie, fotopsie, scintilujúceho skotómu, zníženia zrakovej

ostrosti, vizuálnej jasnosti, defektu zorného poľa, zákalu v sklovci, a xantopsie) pri vorikonazole boli v klinických skúšaníach veľmi časté. Tieto poruchy videnia boli prechodné a plne reverzibilné, väčšina z nich spontánne odznela v priebehu 60 minút, pričom neboli pozorované žiadne klinicky významné dlhodobé účinky na zrak. S opakovanými dávkami vorikonazolu dochádzalo dokázateľne k zmierneniu ťažkostí. Poruchy zraku boli všeobecne mierne, zriedka viedli k prerušeniu liečby a nezanechávali dlhodobé následky. Poruchy zraku môžu súvisieť s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

Mechanizmus účinku nie je známy, hoci miestom účinku je najpravdepodobnejšie retina. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi zameranej na účinok vorikonazolu na retinálnu funkciu sa zistilo, že vorikonazol spôsoboval pokles vlnovej amplitúdy na elektroretinograme (ERG). ERG meria elektrické prúdy v retine. ERG zmeny neprogredovali počas 29 dní liečby a po vysadení vorikonazolu boli plne reverzibilné.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prolongované zrakové nežiaduce udalosti (pozri časť 4.4).

Dermatologické reakcie

V klinických skúšaníach u pacientov liečených vorikonazolom boli dermatologické reakcie veľmi časté, ale títo pacienti mali závažné základné ochorenia a súbežne užívali viaceré lieky. Väčšina kožných vyrážok bola mierneho až stredne závažného stupňa. U pacientov sa počas liečby vorikonazolom vyvinuli závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) (menej časté), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavé), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (zriedkavé) a multiformného erytému (zriedkavé) (pozri časť 4.4).

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, treba ho dôkladne monitorovať a vorikonazol vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Boli popísané reakcie fotosenzitivity, ako sú ephelides, lentigo a aktinická keratóza, najmä počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady skvamocelulárneho karcinómu kože (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) u pacientov dlhodobo liečených vorikonazolom; mechanizmus účinku sa nezistil (pozri časť 4.4).

Hepatálne funkčné testy

Celková incidencia zvýšenia aminotransferázy na viac ako 3-násobok ULN (ktorá nebola nutne spojená s nežiaducou udalosťou) dosiahla v klinickom programe hodnotenia vorikonazolu 18,0 % (319/1 768) u dospelých pacientov a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí užívali vorikonazol v rámci spojených terapeutických a profylaktických štúdií. Výskyt abnormálnych hepatálnych funkčných testov bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych pečenných funkčných testov sa normalizovala buď počas liečby bez úpravy dávkovania, alebo po úprave dávkovania vrátane prerušenia liečby.

Počas liečby vorikonazolom dochádzalo k závažným prejavom hepatotoxicity u pacientov s iným závažným základným ochorením. Tieto zahrňovali ikterus a vzácne prípady hepatitídy a hepatálneho zlyhania vedúceho k smrti (pozri časť 4.4).

Profylaxia

V otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdií porovnávajúcej vorikonazol a itrakonazol ako primárnu profylaxiu u dospelých a dospievajúcich pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI, sa trvalé vysadenie vorikonazolu z dôvodu výskytu nežiaducich účinkov hlásilo u 39,3 % jedincov verus 39,6 % jedincov v skupine s itrakonazolom. Hepatálne nežiaduce účinky vzniknuté počas liečby viedli k trvalému vysadeniu skúšaného lieku u 50 jedincov (21,4 %) liečených vorikonazolom a u 18 jedincov (7,1 %) liečených itrakonazolom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí užívali vorikonazol na profylaktické (183) alebo terapeutické (105) účely v klinických skúšaníach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych

dôvodov. Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduci účinok v klinických skúšaní častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že u pediatrickej populácie môže byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov vo veku menej ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov, boli hlásené nasledovné nežiaduce reakcie (u ktorých sa súvislosť s vorikonazolom nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšená hladina bilirubínu v krvi (1), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (1), vyrážka (1) a papiloidém (1). Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o výskyte pankreatitídy u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní boli zaznamenané 3 prípady náhodného predávkovania. Všetky sa vyskytli u pediatrických pacientov po intravenóznom podaní až do päťnásobku odporúčanej dávky vorikonazolu. Hlásený bol jeden prípad nežiaducej reakcie fotofóbie trvajúcej 10 minút.

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

Vorikonazol sa hemodialyzuje s klírensom 121 ml/min. Pri predávkovaní môže hemodialýza pomôcť pri eliminácii vorikonazolu z organizmu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC03

Mechanizmus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Hlavný mechanizmus účinku vorikonazolu spočíva v inhibícii demetylácie mykotického 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou cytochrómom P450, nevyhnutného kroku v biosyntéze ergosterolu. Kumulácia 14-alfa-metylsterolov koreluje s následným nedostatkom ergosterolu v membráne mykotických buniek a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok vorikonazolu. Ukázalo sa, že vorikonazol je selektívnejší pre mykotické enzýmy cytochrómu P450 ako rôzne enzýmové systémy cytochrómu P450 cicavcov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V 10 terapeutických štúdiách bola stredná hodnota priemerných a maximálnych plazmatických koncentrácií u individuálnych jedincov vo všetkých štúdiách 2 425 ng/ml (interkvartilový rozsah 1 193 až 4 380 ng/ml) a 3 742 ng/ml (interkvartilový rozsah 2 027 až 6 302 ng/ml). V terapeutických štúdiách sa nenašla pozitívna asociácia medzi strednými, maximálnymi alebo minimálnymi plazmatickými koncentraciami vorikonazolu a jeho účinnosťou a v štúdiách profylaxie sa tento vzťah neskúmal.

Farmakokineticko-farmakodynamické analýzy údajov z klinických skúšaní preukázali pozitívnu asociáciu medzi plazmatickými koncentraciami vorikonazolu a abnormálnymi výsledkami hepatálnych funkčných testov, ako i poruchami zraku. Úpravy dávky sa v štúdiách profylaxie neskúmali.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

In vitro vorikonazol vykazuje širokospektrálnu antimykotickú aktivitu s antimykotickou účinnosťou voči druhom *Candida* (vrátane flukonazol-rezistentnej *C. krusei* a rezistentnými kmeňmi *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicídnu aktivitu voči všetkým testovaným druhom *Aspergillus*. Navyše vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči menej častým mykotickým patogénom vrátane *Scedosporium* alebo *Fusarium*, ktoré majú limitovanú citlivosť na existujúce antimykotiká.

Klinická účinnosť definovaná ako parciálna alebo komplexná odpoveď, sa potvrdila voči druhu *Aspergillus* vrátane *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, druhu *Candida* vrátane *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* a obmedzenému počtu *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, druhu *Scedosporium* vrátane druhov *S. apiospermum*, *S. prolificans* a druhu *Fusarium*.

Ďalšie liečené mykotické infekcie (často buď s parciálnou alebo kompletnou odpoveďou), zahŕňali izolované prípady infekcií druhu *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, druhu *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, druhu *Penicillium* vrátane *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a druhu *Trichosporon* vrátane *T. beigelii*.

In vitro sa pozorovala aktivita u nasledovných klinicky izolovaných druhov *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* a *Histoplasma capsulatum*, pričom väčšina kmeňov bola inhibovaná vorikonazolom v rozmedzí koncentrácií od 0,05 do 2 µg/ml.

In vitro sa potvrdila aktivita voči nasledovným patogénom, ale nie je známa klinická významnosť: *Curvularia spp.* a *Sporothrix spp.*

Hraničné hodnoty

Vzorky pre mykotické kultivačné vyšetrenie, ako i ďalšie relevantné laboratórne vyšetrenia (sérológia, histopatológia) sa musia vykonať pred začiatkom liečby, aby sa mohli izolovať a identifikovať pôvodcovia infekcie. Liečba sa môže začať aj pred získaním výsledkov z kultivácií a ďalších laboratórnych vyšetrení, avšak po ich získaní sa má antiinfekčná liečba upraviť podľa výsledkov.

Druhy najčastejšie zapríčiňujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*., pre ktoré sú minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) vorikonazolu zvyčajne nižšie ako 1 mg/l.

Avšak *in vitro* aktivita vorikonazolu voči druhom *Candida* nie je jednotná. Konkrétne v prípade *C. glabrata* sú MIC vorikonazolu pre izoláty rezistentné na flukonazol úmerne vyššie ako MIC pre izoláty citlivé na flukonazol. Preto je potrebné pokúsiť sa náležite identifikovať *Candidu* až na úroveň druhu. Ak je dostupné testovanie antimykotickej citlivosti, môžu sa výsledky MIC interpretovať pomocou kritérií pre hraničné hodnoty stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST).

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

| Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus spp.</i> | Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) (mg/l) | |
|--|--|--------------------|
| | ≤ C (citlivé) | > R (rezistentné) |
| <i>Candida albicans</i> ¹ | 0,06 | 0,25 |
| <i>Candida dubliniensis</i> ¹ | 0,06 | 0,25 |
| <i>Candida glabrata</i> | Nedostatočný dôkaz | Nedostatočný dôkaz |
| <i>Candida krusei</i> | Nedostatočný dôkaz | Nedostatočný dôkaz |
| <i>Candida parapsilosis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida tropicalis</i> ¹ | 0,125 | 0,25 |
| <i>Candida guilliermondii</i> ² | Nedostatočný dôkaz | Nedostatočný dôkaz |

| Hraničné hodnoty nezávislé na druhu <i>Candida</i> ³ | Nedostatočný dôkaz | Nedostatočný dôkaz |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| <i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> ⁴ | 1 | 1 |
| <i>Aspergillus flavus</i> | Nedostatočný dôkaz ⁵ | Nedostatočný dôkaz ⁵ |
| <i>Aspergillus niger</i> | Nedostatočný dôkaz ⁵ | Nedostatočný dôkaz ⁵ |
| <i>Aspergillus terreus</i> | Nedostatočný dôkaz ⁵ | Nedostatočný dôkaz ⁵ |
| Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu ⁶ | Nedostatočný dôkaz | Nedostatočný dôkaz |

¹ Kmene s hodnotami MIC vyššími ako hraničné hodnoty MIC pre citlivé/intermediárne (S/I) druhy sú zriedkavé alebo ešte nehlásené. Identifikácia a stanovenie citlivosti týchto izolátov na antimykotiká sa musia opakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa má poslať do referenčného laboratória. Kým nebude dôkaz klinickej odpovede pre potvrdené izoláty s hodnotami MIC nad aktuálnou hraničnou hodnotou pre rezistentné druhy, majú byť tieto hlásené ako rezistentné. Pri infekciách spôsobených druhmi uvedenými nižšie, kedy boli hodnoty MIC nižšie alebo rovné hodnotám epidemiologických predelov (Epidemiological cut-off values - ECOFF), bola dosiahnutá klinická odpoveď 76%. Z tohto dôvodu sa populácie divokého typu *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* považujú za citlivé.

² Hodnoty ECOFF pre tieto druhy sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *C. albicans*.

³ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu boli určené hlavne na základe údajov FK/FD a sú nezávislé na distribúcii MIC špecifických druhov *Candida*. Dajú sa použiť iba pri organizmoch, ktoré nemajú špecifické hraničné hodnoty.

⁴ Oblasť technickej neistoty (Area of technical uncertainty - ATU) je 2. Hláste ako R s nasledujúcou poznámkou: „V niektorých klinických prípadoch (neinvazívne formy infekcií) sa vorikonazol môže používať za predpokladu, že je zabezpečená jeho dostatočná expozícia”.

⁵ Hodnoty ECOFF pre tieto druhy sú všeobecne o jeden stupeň dvojnásobného riedenia vyššie ako pre *A. fumigatus*.

⁶ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu neboli určené.

Klinické skúsenosti

Úspešný výsledok v tejto časti je definovaná ako kompletná alebo čiastočná odpoveď.

Infekcie spôsobené hubami *Aspergillus* – účinnosť u pacientov s aspergilózou so zlou prognózou

Vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu účinnosť voči druhu *Aspergillus*. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdií s 277 imunokompromitovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa porovnával benefit účinnosti a prežívania vorikonazolu oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy. Vorikonazol sa podával intravenózne so začiatočnou dávkou 6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s následnou udržiavacou dávkou 4 mg/kg každých 12 hodín minimálne počas 7 dní. Potom sa mohlo prejsť na perorálnu liečbu s dávkou 200 mg každých 12 hodín. Stredná dĺžka trvania intravenózne liečby vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2 – 85 dní). Po intravenózne liečbe vorikonazolom, stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom bola 76 dní (v rozmedzí 2 – 232 dní).

Dostatočná celková odpoveď (úplné alebo čiastočné vymiznutie všetkých symptómov a prejavov, ktoré možno boli pripisované ochoreniu, i rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných na začiatku) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežívania pri vorikonazole bol štatisticky signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný benefit bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval do smrti a časový interval do prerušenia liečby z dôvodu toxicity.

Táto štúdia potvrdila skoršie zistenia z prospektívnej štúdie, kde sa zistil pozitívny výsledok liečby u pacientov s rizikovými faktormi nepriaznivej prognózy vrátane choroby z reakcie štepu proti hostiteľovi (graft versus host) a predovšetkým infekcií mozgu (za normálnych okolností s takmer 100 % mortalitou).

Štúdie zahrňovali aspergilózu mozgu, sínusov, pľúc a diseminovanú aspergilózu u pacientov po transplantácii kostnej drene a solídnych orgánov, s hematologickými malignitami, rakovinou a AIDS.

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

Účinnosť vorikonazolu v porovnaní s režimom amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu v primárnej liečbe kandidémie bola preukázaná v otvorenej, porovnávacej štúdii. Do štúdie bolo zaradených 370 pacientov bez neutropénie (vo veku viac ako 12 rokov) s dokumentovanou kandidémiou, z ktorých 248 bolo liečených vorikonazolom. 9 jedincov v skupine s vorikonazolom a 5 v skupine s amfotericínom B s následným podávaním flukonazolu malo tiež mykologicky dokázanú infekciu v hlbokých tkanivách. Pacienti so zlyhaním obličiek boli z tejto štúdie vyradení. Stredná dĺžka liečby bola 15 dní v oboch liečených ramenách. V primárnej analýze bola úspešná odpoveď na základe posúdenia Komisiou pre vyhodnotenie údajov (DRC - Data Review Committee), zaslepenou voči liečbe použitej v štúdii, definovaná ako vylicieňenie/zlepšenie všetkých klinických prejavov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách 12 týždňov po ukončení liečby (EOT - end of therapy). Pacienti, ktorí nemali vyhodnotenie v 12. týždni po EOT, sa považovali za neúspech liečby. Táto analýza ukázala úspešnú odpoveď u 41 % pacientov v oboch liečených ramenách.

V sekundárnej analýze, ktorá využívala posúdenia DRC v najneskôr hodnotiteľnom časovom bode (EOT alebo v 2., 6. alebo 12. týždni po EOT), bol výskyt úspešnej odpovede pri vorikonazole 65 % a pri režime amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu 71 %.

Posúdenie úspešného výsledku skúšajúcim v každom z týchto časových bodov ukazuje nasledovná tabuľka.

| Časový bod | vorikonazol (n = 248) | amfotericín B → flukonazol (n = 122) |
|-------------------|--------------------------|---|
| EOT | 178 (72 %) | 88 (72 %) |
| 2. týždeň po EOT | 125 (50 %) | 62 (51 %) |
| 6. týždeň po EOT | 104 (42 %) | 55 (45 %) |
| 12. týždeň po EOT | 104 (42 %) | 51 (42 %) |

Závažná refraktérna infekcia spôsobená druhmi *Candida*

Štúdie sa zúčastnilo 55 pacientov so závažnou refraktérnou systémovou infekciou druhmi *Candida* (vrátane kandidémie, diseminovanej a inej invazívnej kandidózy), u ktorých predchádzajúca antimykotická liečba, predovšetkým flukonazolom, bola neefektívna. Úspešná odpoveď sa pozorovala u 24 pacientov (15 s úplnou, 9 s parciálnou odpoveďou). U druhov *non-albicans* rezistentných na flukonazol sa pozoroval úspešný výsledok u 3/3 infekcií vyvolaných *C. krusei* (s kompletnou odpoveďou) a 6/8 infekcií vyvolaných *C. glabrata* (5 s úplnou, 1 s parciálnou odpoveďou). Klinická účinnosť bola podporená limitovanými údajmi citlivosti.

Infekcie spôsobené druhmi *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledovným vzácnym mykotickým patogénom:

Druhy *Scedosporium*: Úspešná odpoveď na liečbu vorikonazolom sa pozorovala u 16 (6 s úplnou odpoveďou, 10 s parciálnou odpoveďou) z 28 pacientov s infekciou spôsobenou *S. apiospermum* a u 2 (obaja s parciálnou odpoveďou) zo 7 pacientov s infekciou spôsobenou *S. proliferans*. Navyše, sa pozorovala úspešná odpoveď u 1 z 3 pacientov infikovaných viac ako jedným patogénom vrátane druhu *Scedosporium*.

Druhy *Fusarium*.: Sedem (3 s úplnou, 4 s parciálnou odpoveďou) zo 17 pacientov bolo úspešne liečených vorikonazolom. Z uvedených 7 pacientov mali 3 očnú infekciu, 1 sínusovú (dutiny) a 3 diseminovanú infekciu. Ďalší 4 pacienti s fuzariózou mali infekciu vyvolanú niekoľkými patogénmi; 2 z nich sa vyliečili.

Väčšina vyššie uvedených pacientov so vzácnymi infekciami užívajúcich vorikonazol netolerovala predchádzajúcu antimykotickú liečbu, alebo bola na ňu refraktérna.

Primárna profylaxia invazívnych mykotických infekcií – účinnosť u príjemcov HSCT (hematopoietic stem cell transplant) bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI (invasive fungal infection)

Vorikonazol ako primárna profylaxia sa porovnával s itrakonazolom v otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdiu u dospelých a dospievajúcich pacientov, ktorí boli príjemcovia alogénnej HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI. Úspešnosť sa definovala ako schopnosť pokračovať v profylaxii skúšaným liekom 100 dní po HSCT (bez prerušenia na dobu > 14 dní) a miera prežívania bez dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas 180 dní po HSCT. Upravená skupina so zámerom liečiť sa (MITT, modified intent-to-treat) zahŕňala 465 príjemcov alogénnej HSCT so 45 % pacientov, ktorí mali AML. Zo všetkých pacientov 58 % podliehalo myeloablatívnym prípravným režimom. Profylaxia skúšaným liekom sa začala okamžite po HSCT: 224 pacientov dostávalo vorikonazol a 241 pacientov dostávalo itrakonazol. Medián dĺžky trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 96 dní pri vorikonazole a 68 dní pri itrakonazole.

Miera úspešnosti a ďalšie sekundárne koncové ukazovatele sú uvedené v tabuľke nižšie:

| Koncové ukazovatele štúdie | vorikonazol n = 224 | itrakonazol n = 241 | rozdiel v podieloch a 95 % interval spôľahlivosti (IS) | hodnota p |
|---|------------------------|------------------------|--|--------------|
| Úspešnosť v 180. dni* | 109 (48,7 %) | 80 (33,2 %) | 16,4 % (7,7 %; 25,1 %)** | 0,0002** |
| Úspešnosť v 100. dni | 121 (54,0 %) | 96 (39,8 %) | 15,4 % (6,6 %; 24,2 %)** | 0,0006** |
| Ukončených aspoň 100 dní profylaxie skúšaným liekom | 120 (53,6 %) | 94 (39,0 %) | 14,6 % (5,6 %; 23,5 %) | 0,0015 |
| Prežilo do 180. dňa | 184 (82,1 %) | 197 (81,7 %) | 0,4 % (-6,6 %; 7,4 %) | 0,9107 |
| Vyvinula sa dokázaná alebo pravdepodobná IFI do 180. dňa | 3 (1,3 %) | 5 (2,1 %) | -0,7 % (-3,1 %; 1,6 %) | 0,5390 |
| Vyvinula sa dokázaná alebo pravdepodobná IFI do 100. dňa | 2 (0,9 %) | 4 (1,7 %) | -0,8 % (-2,8 %; 1,3 %) | 0,4589 |
| Vyvinula sa dokázaná alebo pravdepodobná IFI počas užívania skúšaného lieku | 0 | 3 (1,2 %) | -1,2 % (-2,6 %; 0,2 %) | 0,0813 |

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** Rozdiel v podieloch, 95 % IS a hodnoty p získané po úprave pri randomizácii

Prielomová miera IFI do 180. dňa a primárny koncový ukazovateľ štúdie, ktorým je úspešnosť v 180. dni u pacientov s AML a myeloablatívnymi prípravnými režimami v uvedenom poradí, je uvedená v tabuľke nižšie:

AML

| Koncové ukazovatele štúdie | vorikonazol | itrakonazol | rozdiel v podieloch a 95 % |
|----------------------------|-------------|-------------|----------------------------|
|----------------------------|-------------|-------------|----------------------------|

| | (n = 98) | (n = 109) | interval spoľahlivosti (IS) |
|-------------------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| Prielomový 180. deň IFI | 1 (1,0 %) | 2 (1,8 %) | -0,8 % (-4,0 %; 2,4 %) ** |
| Úspešnosť v 180. dni* | 55 (56,1 %) | 45 (41,3 %) | 14,7 % (1,7 %; 27,7 %)*** |

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

*** Rozdiel v podieloch a 95 % IS získané po úprave pri randomizácii

Myeloablatívne prípravné režimy

| Koncové ukazovatele štúdie | vorikonazol (n = 125) | itrakonazol (n = 143) | rozdiel v podieloch a 95 % interval spoľahlivosti (IS) |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Prielomový 180. deň IFI | 2 (1,6 %) | 3 (2,1 %) | -0,5 % (-3,7 %; 2,7 %) ** |
| Úspešnosť v 180. dni* | 70 (56,0 %) | 53 (37,1 %) | 20,1 % (8,5 %; 31,7 %)*** |

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

*** Rozdiel v podieloch a 95 % IS získané po úprave pri randomizácii

Sekundárna profylaxia IFI – účinnosť u pacientov, ktorí sú príjemcami HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI

Vorikonazol ako sekundárna profylaxia sa skúmal v otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdií u dospelých pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera výskytu dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas prvého roka po HSCT. Skupina MITT zahŕňala 40 pacientov s predchádzajúcou IFI vrátane 31 pacientov s aspergilózou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián dĺžky trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 95,5 dní.

Dokázané alebo pravdepodobné IFI sa objavili u 7,5 % (3/40) pacientov počas prvého roka po HSCT, vrátane 1 prípadu kandidémie, 1 prípadu scedosporiózy (v oboch prípadoch sa jednalo o relapsy predchádzajúcej IFI) a 1 prípadu zygomykózy. Miera prežívania v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

Dĺžka liečby

V klinických skúšaní užívalo 705 pacientov vorikonazol dlhšie ako 12 týždňov a 164 pacientov dlhšie ako 6 mesiacov.

Pediatrická populácia

Vorikonazolom sa liečilo 53 pediatrických pacientov vo veku od 2 až < 18 rokov v dvoch prospektívnych, otvorených, nekomparatívnych, multicentrických klinických skúšaní. Do jednej štúdie bolo zaradených 31 pacientov s možnou, dokázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou (IA), z ktorých 14 pacientov malo dokázanú alebo pravdepodobnú IA a boli zahrnutí do MITT analýz účinnosti. Do druhej štúdie bolo zaradených 22 pacientov s invazívnou kandidózou vrátane kandidémie (ICC) a ezofageálnej kandidózy (EC) vyžadujúcich buď primárnu alebo záchrannú liečbu, z ktorých 17 bolo zahrnutých do MITT analýz účinnosti. U pacientov s IA bol celkový výskyt globálnej odpovede v 6 týždni 64,3 % (9/14), výskyt globálnej odpovede bol 40 % (2/5) u pacientov vo veku od 2 až < 12 rokov a 77,8 % (7/9) u pacientov vo veku od 12 až < 18 rokov. Výskyt globálnej odpovede bol 85,7 % (6/7) v bode EOT, t.j. v bode ukončenia liečby (EOT) u pacientov s ICC a 70 % (7/10) v bode EOT u pacientov s EC. Celkový výskyt odpovede (u pacientov s ICC aj EC) bol 88,9 % (8/9) u pacientov vo veku od 2 až > 12 rokov a 62,5 % (5/8) u pacientov vo veku od 12 až > 18 rokov.

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

Placebom kontrolovaná, randomizovaná, jednodávková, skrížená štúdia zameraná na vyhodnotenie vplyvu na QTc interval u zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná s tromi perorálnymi dávkami vorikonazolu a jednou dávkou ketokonazolu. Jednotlivé priemerné maximálne predĺženia QTc intervalu v porovnaní

s placebom oproti východiskovým hodnotám po 800 mg, 1 200 mg a 1 600 mg vorikonazolu boli 5,1 ms, 4,8 ms a 8,2 ms, v uvedenom poradí, a 7,0 ms v prípade 800 mg ketokonazolu. U žiadneho zo skúšaných jedincov v žiadnej skupine nedošlo k predĺženiu QTc intervalu o ≥ 60 ms voči východiskovej hodnote. U žiadneho zo skúšaných jedincov nebol zaznamenaný interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetická charakteristika

Farmakokinetika vorikonazolu bola stanovená u zdravých jedincov, špeciálnych populácií a pacientov. Počas perorálneho podávania 200 mg alebo 300 mg dvakrát denne počas 14 dní u pacientov s rizikom aspergilózy (prevažne u pacientov s malígnymi novotvarmi lymfatického alebo hematopoetického tkaniva) boli zistené farmakokinetické vlastnosti rýchlej a pravidelnej absorpcie, akumulácie a nelineárnej farmakokinetiky, v súlade s vlastnosťami pozorovanými u zdravých jedincov.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineárneho typu vzhľadom na saturáciu jeho metabolizmu. So stúpajúcou dávkou sa pozoruje väčší ako proporcionálny vzostup expozície. Odhaduje sa, že v priemere vzostup perorálnej dávky z 200 mg dvakrát denne na 300 mg dvakrát denne vedie k 2,5-násobnému vzostupu expozície (AUC_{τ}). Pri perorálnej udržiavacej dávke 200 mg (alebo 100 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia vorikonazolu, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 3 mg/kg. Pri perorálnej udržiavacej dávke 300 mg (alebo 150 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 4 mg/kg. Pri dodržaní odporúčaného intravenózneho a perorálneho nasycovacieho dávkovania sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez nasycovacej dávky dochádza k hromadeniu pri podaní dávky dvakrát denne, pričom väčšina jedincov dosiahne rovnovážny stav plazmatických koncentrácií vorikonazolu na 6.deň.

Absorpcia

Vorikonazol sa absorbuje rýchlo a takmer úplne po perorálnom podaní, pričom maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahne počas 1–2 hodín po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť vorikonazolu pri perorálnom podaní sa odhaduje na 96 %. Pri podávaní opakovaných dávok vorikonazolu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku dochádza k redukcii C_{max} o 34 % a AUC_{τ} o 24 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňujú zmeny pH v žalúdku.

Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí o extenzívnej distribúcii do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje na 58 %. Vzorok cerebrospinálneho moku od 8 pacientov získané v programe umožňujúcom poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov preukázali detegovateľné koncentrácie vorikonazolu u všetkých pacientov.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro* ukázali, že vorikonazol sa metabolizuje izoenzýmami CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4 pečeneového cytochrómu P450.

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

In vivo štúdie ukázali, že CYP2C19 zohráva významnú úlohu v metabolizme vorikonazolu. Tento enzým vykazuje genetický polymorfizmus. Napríklad u 15–20 % ázijskej populácie možno očakávať, že budú slabí metabolizéri. U belochov a černochov je prevalencia slabých metabolizérov 3–5 %. Štúdie vykonané s bielymi a japonskými zdravými jedincami ukázali, že slabí metabolizéri majú v priemere 4-násobne vyššiu expozíciu (AUC_{τ}) vorikonazolu v porovnaní s homozygotnými extenzívnymi metabolizérmi. Jedinci, ktorí sú heterozygotní extenzívni metabolizéri majú zase v priemere 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako homozygotní extenzívni metabolizéri.

Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich rádioaktívne značených metabolitov v plazme. Tento metabolit má minimálnu antimykotickú aktivitu a neprispieva k celkovej účinnosti vorikonazolu.

Eliminácia

Vorikonazol sa eliminuje cestou hepatálneho metabolizmu, pričom menej ako 2 % z podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom.

Po podaní rádioaktívne označeného vorikonazolu sa približne 80 % rádioaktivity deteguje v moči po opakovaných intravenózných dávkach a 83 % v moči po opakovaných perorálnych dávkach. Väčšina (> 94 %) celkovej rádioaktivity sa vylúči počas prvých 96 hodín po perorálnom aj intravenóznom podaní.

Terminálny polčas vorikonazolu závisí od dávky a je približne 6 hodín pri perorálnej dávke 200 mg. Vzhľadom na nelineárnu farmakokinetiku nie je terminálny polčas užitočný v predikcii akumulácie alebo eliminácie vorikonazolu.

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Pohlavie

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu mladým zdravým ženám boli hodnoty C_{max} o 83 % a AUC_T o 113 % vyššie ako u mladých zdravých mužov (vo veku 18 – 45 rokov). V rovnakej štúdií sa nezistili signifikantné rozdiely v C_{max} a AUC_T medzi zdravými staršími mužmi a zdravými staršími ženami (vo veku ≥ 65 rokov).

V klinickom programe sa nevykonala žiadna úprava dávkovania na základe pohlavia. Bezpečnostný profil a plazmatické koncentrácie boli podobné u mužov i žien. Preto nie je nutné upravovať dávkovanie na základe pohlavia.

Starší pacienti

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu zdravým starším mužom (vo veku ≥ 65 rokov) boli C_{max} o 61 % a AUC_T o 86 % vyššie ako u zdravých mladých mužov (vo veku 18 – 45 rokov). Medzi zdravými staršími ženami (vo veku ≥ 65 rokov) a zdravými mladými ženami (vo veku 18 – 45 rokov) sa nezistili žiadne významné rozdiely v C_{max} a AUC_T .

V terapeutických štúdiách sa nevykonala žiadna úprava dávkovania vzhľadom na vek. Pozoroval sa vzťah medzi plazmatickými koncentraciami a vekom. Bezpečnostný profil vorikonazolu u mladých i starších pacientov bol podobný, a preto nie je potrebná úprava dávkovania u starších ľudí (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Odporúčané dávky u detí a dospelých pacientov sú založené na analýze farmakokinetických údajov získaných u populácie 112 imunokompromitovaných pediatrických pacientov vo veku od 2 až < 12 rokov a 26 imunokompromitovaných dospelých pacientov vo veku od 12 až < 17 rokov. Viacnásobné intravenózne dávky 3, 4, 6, 7 a 8 mg/kg dvakrát denne a viacnásobné perorálne dávky (pri použití prášku na perorálnu suspenziu) 4 mg/kg, 6 mg/kg a 200 mg dvakrát denne boli hodnotené v 3 pediatrických farmakokinetických štúdiách. Intravenózne nasycovacie dávky 6 mg/kg podané intravenózne dvakrát denne 1. deň, po ktorých nasleduje intravenózna dávka 4 mg/kg dvakrát denne a perorálne tablety 300 mg dvakrát denne boli hodnotené v jednej farmakokinetickej štúdií s dospelými pacientmi. Väčšia interindividuálna variabilita sa pozorovala u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospelých populácie naznačovali, že predpokladaná celková expozícia (AUC_T) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg intravenózne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po intravenóznom podaní nasycovacej dávky 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po intravenózne podaných udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli

porovnateľné s expozíciami u dospelých po intravenózne podanej dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne, v uvedenom poradí. Predpokladaná celková expozícia u detí po perorálnej udržiavacej dávke 9 mg/kg (maximálne 350 mg) dvakrát denne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne. Intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

Vyššia intravenózna udržiavacia dávka u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými súvisí s vyššou eliminačnou kapacitou u pediatrických pacientov danou väčším pomerom hmotnosti pečene ku telesnej hmotnosti tela. Avšak biologická dostupnosť po perorálnom podaní môže byť u pediatrických pacientov s malabsorpciou alebo veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

Expozície vorikonazolu u väčšiny dospievajúcich pacientov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých, u ktorých sa aplikovali tie isté dávkovacie režimy. Nižšia expozícia vorikonazolu sa však pozorovala u niektorých mladých dospievajúcich s nízkou telesnou hmotnosťou v porovnaní s dospelými. Je pravdepodobné, že metabolizmus vorikonazolu u týchto jedincov môže byť viac podobný metabolizmu u detí ako u dospelých. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie majú dospievajúci vo veku od 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg dostávať detské dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s jednorazovou perorálnou dávkou (200 mg) u jedincov s normálnou renálnou funkciou a s miernym (klírens kreatinínu 41 – 60 ml/min) až závažným (klírens kreatinínu < 20 ml/min) renálnym poškodením nebola farmakokinetika vorikonazolu renálnym poškodením signifikantne ovplyvnená. Väzba vorikonazolu na plazmatické proteíny bola podobná u jedincov s rôznym stupňom poškodenia obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4.).

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_{τ} podobná u jedincov so stredne závažnou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku 100 mg dvakrát denne a u jedincov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne. Farmakokinetické údaje o pacientoch so závažnou cirhózou pečene (Childovo-Pughovo skóre C) nie sú k dispozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. K hepatotoxicite dochádzalo pri plazmatických expozíciách podobných ako pri terapeutických dávkach u ľudí, ako to je aj pri iných antitykotikách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa vorikonazol ukázal ako teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov pri rovnakej systémovej expozícii, aká sa dosiahne u ľudí pri terapeutických dávkach. V prenatalnej a postnatalnej vývojovej štúdií na potkanoch pri expozíciách nižších ako u ľudí, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach, vorikonazol predlžoval gestáciu a pôrod a bol príčinou dystokie s následkami maternálnej mortality a znižoval perinatálne prežívanie mláďat. Účinok na pôrod je pravdepodobne mediovaný mechanizmami špecifickými pre živočíšny druh zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antitykotikách. Podávanie vorikonazolu

nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov a samíc potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
predželatinovaný škrob (kukuričný škrob)
sodná soľ kroskarmelózy
povidón (K 30)
stearát horečnatý

Obal tablety

obalová sústava Opadry® II - 31K58875 biela
Skladajúca sa z týchto zložiek:
monohydrát laktózy
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister v škatuľkách po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

VERRIA 50 mg filmom obalené tablety: 26/0026/17-S

VERRIA 200 mg filmom obalené tablety: 26/0027/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. septembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023