

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok

VFEND 200 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje voriconazolum 200 mg.

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna lahvička obsahuje 217,6 mg sodíku.

VFEND 200 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Jeden 50ml polypropylenový vak obsahuje chlorid sodný 0,9 % ve vodě na injekci.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden vak obsahuje 177,02 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok

Prášek pro infuzní roztok: bílý lyofilizovaný prášek.

VFEND 200 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Prášek pro infuzní roztok: bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo pro infuzní roztok: čirý roztok pro rozpouštění.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Léčba invazivní aspergilózy.

Léčba kandidemie u pacientů bez neutropenie.

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

Léčba závažných mykotických infekcí vyvolaných druhu *Scedosporium* a *Fusarium*.

Přípravek VFEND je nutno podávat primárně pacientům s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.

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

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování

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

Přípravek VFEND se doporučuje aplikovat rychlostí maximálně 3 mg/kg za hodinu po dobu 1 až 3 hodin.

Přípravek VFEND je k dostání také ve formě 50mg a 200mg potahovaných tablet a 40 mg/ml prášku pro perorální suspenzi.

##### Léčba

###### *Dospělí*

Terapii je nutno zahájit předepsaným režimem nasycovací dávky buď intravenózně nebo perorálně podaného přípravku VFEND s cílem dosáhnout 1. 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*
<b>Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)</b>	6 mg/kg každých 12 hodin	400 mg každých 12 hodin	200 mg každých 12 hodin
<b>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</b>	4 mg/kg 2x denně	200 mg 2x denně	100 mg 2x denně

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

##### Délka léčby

Délka léčby by měla 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 pacient nesnáší intravenózní léčbu s dávkováním 4 mg/kg 2x denně, snižte dávku na 3 mg/kg 2x denně.

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

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny níže.

*Použití u dětí (2 až <12 let) a mladších dospívajících s nízkou tělesnou hmotností (12 až 14 let a <50 kg). Vorikonazol má být dávkován jako u dětí, protože u těchto mladších dospívajících se vorikonazol metabolizuje spíše jako u dětí než u dospělých.*

Doporučený dávkovací režim je následující:

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

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

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

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

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

Je-li pacientova odpověď na léčbu nedostatečná, může být dávka zvyšována postupně po 1 mg/kg. Pokud pacient není schopen léčbu snášet, je nutné snižovat dávku postupně po 1 mg/kg.

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

#### Profylaxe u dospělých a dětí

Profylaxe se má zahájit v den transplantace a může být podávána až po dobu 100 dnů. Profylaxe má být co možná nejkratší v závislosti na riziku rozvoje invazivní mykotické infekce (IMI) definované neutropenií nebo imunosupresí. V profylaxi je možné pokračovat až po dobu 180 dnů po transplantaci pouze v případě přetrvávající imunosuprese nebo reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GvHD) (viz bod 5.1).

#### *Dávkování*

Doporučený dávkovací režim v příslušných věkových skupinách je při profylaxi stejný jako při léčbě. Řiďte se prosím výše uvedenými tabulkami pro léčbu.

#### *Délka profylaxe*

Bezpečnost a účinnost užívání vorikonazolu po dobu delší než 180 dní nebyla dostatečně studována v klinických studiích.

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

Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi

#### *Úprava dávkování*

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

#### Úprava dávkování v případě souběžného podávání

Rifabutin nebo fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, pokud se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg intravenózně 2x denně, viz body 4.4 a 4.5.

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

#### Starší osoby

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

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou dysfunkcí ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min), dochází k hromadění intravenózního vehikula SBECD. Těmto pacientům, pokud posouzení poměru rizika a terapeutického přínosu neospravedlní aplikaci intravenózního vorikonazolu, je třeba podávat vorikonazol perorálně. U těchto pacientů je nutno důsledně monitorovat koncentrace kreatininu v séru, a při jejich zvýšení je třeba zvážit přechod na perorální terapii vorikonazolem (viz bod 5.2).

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

Intravenózní vehikulum SBECD se hemodialyzuje rychlostí 55 ml/min.

#### Porucha funkce jater

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

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

Údaje o bezpečnosti přípravku VFEND u pacientů s abnormálními hodnotami funkčních jaterních testů (aspartátaminotransferáza [AST], alaninaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] nebo celkový bilirubin >5x přesahující horní hranici normy) jsou omezené.

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

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku VFEND 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

Přípravek VFEND je nutno rekonstituovat a naředit před podáním ve formě intravenózní infuze. Není určen k podání jako injekce bolusu.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Souběžné podávání se substráty CYP3A4, terfenadinu, astemizolu, cisapridu, pimozidu nebo chinidinu je kontraindikováno, protože zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léků mohou vést k prodloužení QTc a ojediněle 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 (400 mg a vyšší 2x denně), 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

Předepisování přípravku VFEND pacientům s hypersenzitivitou na jiné azoly si vyžaduje opatrnost (viz též bod 4.8).

##### Délka léčby:

Délka léčby intravenózní formou přípravku nesmí trvat déle než 6 měsíců (viz bod 5.3).

##### 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 např.:

- Vrozené nebo získané prodloužení QTc intervalu
  - Kardiomyopatie, zvláště se současným srdečním selháním
  - Sinusová bradykardie
  - Existující symptomatická arytmie
  - Souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval.
- Elektrolytové poruchy, jako hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie by měly být v případě potřeby monitorovány a korigovány před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, zkoumající efekt jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřikrát větších než obvyklá denní dávka, na QTc interval. U nikoho z účastníků nebyl zaznamenán interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 550 ms (viz bod 5.1).

##### Reakce v souvislosti s podáním infuze

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

##### Jaterní toxicita

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

se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). 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 VFEND 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 VFEND 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 jednu měsíčně, jsou-li hodnoty funkčních jaterních testů beze změn.

Dojde-li k výraznému zvýšení hodnot funkčních jaterních testů, musí se podávání přípravku VFEND 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 přípravek VFEND uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyrií. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby přípravkem VFEND 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 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 přípravkem VFEND a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání přípravku VFEND pokračováno tak, aby bylo možné časně detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premaligních kožních lézí nebo spinocelulárního karcinomu kůže je nutné podávání přípravku VFEND 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 přípravek VFEND 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 přípravku VFEND (viz body 4.2 a 5.1).

Spinocelulární karcinom kůže (SCC) byl hlášen v souvislosti s dlouhodobou léčbou přípravkem VFEND.

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 VFEND.

### Nežádoucí účinky na zrak

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

### Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

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

### Monitorování funkce ledvin

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

### Monitorování funkce slinivky břišní

Během léčby přípravkem VFEND 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 od 2 let věku. V pediatrické populaci byla zjištěna vyšší četnost zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). U dětí i u dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů ve věku 2 až 12 let s malabsorbí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

- Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

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

### Fenytoin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

### Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

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

### Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

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

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

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

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

#### Methadon (substrát CYP3A4)

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

#### Krátkodobě 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 počes alfentanilu čtyřnásobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii, současné podání vorikonazolu s fentanylem vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty AUC 0-∞ fentanylu, častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opiáty (včetně delší doby monitorace respiračních funkcí) může být nezbytná.

#### Dlouhodobě účinkující opiáty (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Častá monitorace nežádoucích účinků spojených s opiáty může být nezbytná (viz bod 4.5).

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

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

#### Obsah sodíku

Jedna lahvička přípravku VFEND obsahuje 217,6 mg sodíku. U pacientů s dietou s nízkým příjmem sodíku je nutné toto vzít v úvahu.

### **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 2x denně až do dosažení ustáleného stavu. Tyto výsledky jsou platné i pro jiné populace a způsoby podávání.

Pacientům, kteří současně užívají léky se schopností prodlužovat QTc interval, je třeba vorikonazol podávat s opatrností. V případech, kdy by vorikonazol mohl zvýšit plazmatické hladiny látek metabolizovaných izoenzymy CYP3A4 (některá antihistaminika, chinidin, cisaprid, pimozid), 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 ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) nebo nad ( $\uparrow$ ) 80-125% rozmezím. Hvězdička indikuje (\*) vzájemné interakce.  $AUC_{\tau}$  představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkového intervalu,  $AUC_t$  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.

<b>Léčivý přípravek</b> [ <i>Mechanismus interakce</i> ]	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru</b> (%)	<b>Doporučení týkající se současného podání</b>
Astemizol, cisaprid, pimozid, chinidin a terfenadin [ <i>substráty CYP3A4</i> ]	I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení QTc a ojedinelé i ke vzniku <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontraindikováno</b> (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.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
<u>Efavirenz</u> (nenukleosidový 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 $C_{max}$ $\uparrow$ 38% Efavirenz $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Vorikonazol $C_{max}$ $\downarrow$ 61% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 77%  V porovnání k efavirenzu 600 mg QD, Efavirenz $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Efavirenz $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 17%  V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 23% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 7%	Podání vorikonazolu v běžných dávkách a efavirenzu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)  Vorikonazol lze podávat současně s efavirenzem, pokud je udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg BID a dávka efavirenzu je snížena na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem je možné pokračovat v původním dávkování efavirenzu (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.	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)

<b>Léčivý přípravek</b> [ <i>Mechanismus interakce</i> ]	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru</b> (%)	<b>Doporučení týkající se současného podání</b>
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 <sub>max</sub> ↓ 69% Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 78%  V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 4% Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 32%  Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 195% Rifabutin AUC <sub>τ</sub> ↑ 331% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 104% Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 87%	Je nutné se vyvarovat současného podání vorikonazolu a rifabutinu, pokud přínos z léčby nepřeváží její rizika. Udržovací dávka vorikonazolu může být zvýšena na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 350 mg p.o. BID (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2). Při současném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).
Rifampicin (600 mg QD) [ <i>silný induktor CYP450</i> ]	Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 93% Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 96%	<b>Kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteázy) [ <i>silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4</i> ]  Vysoká dávka (400 mg BID)  Nízká dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C <sub>max</sub> a AUC <sub>τ</sub> ↔ Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 66% Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 82%  Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25% Ritonavir AUC <sub>τ</sub> ↓ 13% Vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 24% Vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 39%	Současné podání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je <b>kontraindikováno</b> (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 <sub>0-∞</sub> ↓ 59%	<b>Kontraindikováno</b> (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).

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podání</b>
Flukonazol (200 mg QD) <i>[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 57% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ 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 monitorace 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 $AUC_{\tau}$ ↓ 69%  Fenytoin $C_{max}$ ↑ 67% Fenytoin $AUC_{\tau}$ ↑ 81% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max}$ 34% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ 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).
Antikoagulantia  Warfarin (jednorázová dávka 30 mg podaná souběžně s 300 mg BID vorikonazolu) <i>[substrát CYP2C9]</i>  Jiné perorální kumariny (např., fenpropakumon, acenokumarol) <i>[substráty CYP2C9 a CYP3A4]</i>	Maximální prodloužení protrombinového času přibližně o 2násobek.  I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů a vést tak k prodloužení protrombinového času.	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulantii 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.

Léčivý přípravek [ <i>Mechanismus interakce</i> ]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
<p>Imunosupresiva [<i>substráty CYP3A4</i>]</p> <p>Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)</p> <p>Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávisle publikované studii, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6násobek Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11násobek</p> <p>Cyklosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13% Cyklosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p> <p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117% Takrolimus <math>AUC_t</math> ↑ 221%</p>	<p>Současné podání vorikonazolu a sirolimu je <b>kontraindikováno</b> (viz bod 4.3)</p> <p>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. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace cyklosporinu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p> <p>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. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace takrolimu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p>
<p>Dlouhodobě účinkující opiáty [<i>substráty CYP3A4</i>]</p> <p>Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávisle publikované studii, Oxykodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7násobek Oxykodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6násobek</p>	<p>Mělo by být zvaženo snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Může být nutné častá monitorace nežádoucích účinků spojených s podáváním opiátů.</p>
<p>Methadon (32-100 mg QD) [<i>substrát CYP3A4</i>]</p>	<p>R-methadon (aktivní) <math>C_{max}</math> ↑ 31% R-methadon (aktivní) <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 47% S-methadon <math>C_{max}</math> ↑ 65% S-methadon <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 103%</p>	<p>Doporučuje se častá monitorace nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení QTc intervalu. Může být nezbytné snížení dávky methadonu.</p>

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru</b> (%)	<b>Doporučení týkající se současného podání</b>
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 související 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 $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 15% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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 $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Norethisteron $C_{max}$ ↑ 15% Norethisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 14% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 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 jednorázová dávka, současně podaným s naloxonem)  Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka)	V nezávisle publikované studii, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6násobek  V nezávisle publikované studii, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34násobek	Má být zváženo snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných 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 sulfonylurey a vyvolává hypoglykémii.	Doporučuje se pečlivé sledování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.

<b>Léčivý přípravek</b> <i>[Mechanismus interakce]</i>	<b>Interakce</b> <b>Změny geometrického průměru (%)</b>	<b>Doporučení týkající se současného podání</b>
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 zvaženo 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. Nález účinků efavirenzu na vorikonazol naznačují, že metabolismus vorikonazolu může být indukován NNRTI.	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH žaludku]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 18% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Žádná úprava dávky
Digoxin (0.25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin $AUC_{\tau}$ ↔	Žádná úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor a substrát CYP3A4]</i>	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↔ Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Žádná úprava dávky
Makrolidová antibiotika  Erythromycin (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>  Azithromycin (500 mg QD)	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔  Účinek vorikonazolu na erythromycin nebo azithromycin není znám.	Žádná úprava dávky
Kyselina mykofenolová (1 g jednorázová dávka) <i>[substrát UDP-glukuronyl transferázy]</i>	Kyselina mykofenolová $C_{max}$ ↔ Kyselina mykofenolová $AUC_t$ ↔	Žádná úprava dávky
Prednisolon (60 mg jednorázová dávka) <i>[substrát CYP3A4]</i>	Prednisolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Žádná úprava dávky
Ranitidin (150 mg BID) <i>[zvyšuje hodnotu pH žaludku]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ a $AUC_{\tau}$ ↔	Žádná úprava dávky

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

O použití přípravku VFEND u těhotných žen není k dispozici dostatek informací.

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

Jestliže přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod, nesmí se přípravek VFEND během těhotenství používat.

### Ženy ve fertilním věku

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

### Kojení

Vylučování vorikonazolu do mateřského mléka nebylo hodnoceno. Při zahájení léčby přípravkem VFEND 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

Přípravek VFEND 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 2000 jedinců (včetně 1603 dospělých pacientů v terapeutických studiích) a dalších 270 dospělých ve studiích profylaxe. To představuje heterogenní populaci zahrnující pacienty s hematologickými malignitami, pacienty infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

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

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

### Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

Četnosti jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) 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 uváděné u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol:

<u>Systém v organismu</u>	<u>Velmi časté</u> <u>≥ 1/10</u>	<u>Časté</u> <u>≥ 1/100 až</u> <u>&lt; 1/10</u>	<u>Méně časté</u> <u>≥ 1/1000 až</u> <u>&lt; 1/100</u>	<u>Vzácné</u> <u>≥ 1/10 000 až</u> <u>&lt; 1/1000</u>	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		sinusitida	pseudomembranózní kolitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					spinocelulární karcinom*
Poruchy krve a lymfatického systému		agranulocytóza <sup>1</sup> , pancytopenie, trombocytopenie <sup>2</sup> , leukopenie, anémie	selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eosinofilie	diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita	anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			insuficience kůry nadledvin, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	periferní edém	hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			
Psychiatrické poruchy		deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stav zmatenosti			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	křeče, synkopa, třes, hypertonie <sup>3</sup> , parestézie, somnolence, závrať	otok mozku, encefalopatie <sup>4</sup> , extrapyramidová porucha <sup>5</sup> , periferní neuropatie, ataxie, hypestézie, dysgeuzie	hepatální encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	zhoršené vidění <sup>6</sup>	retinální krvácení	porucha optického nervu <sup>7</sup> , papiloedém <sup>8</sup> , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	atrofie optického nervu, zákal rohovky	



<u>Systém v organismu</u>	<u>Velmi časté</u> <u>≥ 1/10</u>	<u>Časté</u> <u>≥ 1/100 až</u> <u>&lt; 1/10</u>	<u>Méně časté</u> <u>≥ 1/1000 až</u> <u>&lt; 1/100</u>	<u>Vzácné</u> <u>≥ 1/10 000 až</u> <u>&lt; 1/1000</u>	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
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 raménka Tawarova, nodální rytmus	
Cévní poruchy		hypotenze, flebitida	tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dechová tíseň <sup>9</sup>	syndrom akutní dechové tísně, otok plic			
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea	cheilitida, dyspepsie, zácpa, gingivitida	peritonitida, pankreatitida, otok jazyka, duodenitida, gastroenteritida, glositida		
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální funkční jaterní test	žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida <sup>10</sup>	selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém	Stevens-Johnsonův syndrom <sup>8</sup> , fototoxicita, purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	toxická epidermální nekrolýza <sup>8</sup> , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>8</sup> , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev	kožní lupus erythematoses* ephelides* lentigo*

<u>System v organismu</u>	<u>Velmi časté</u> <u>≥ 1/10</u>	<u>Časté</u> <u>≥ 1/100 až</u> <u>&lt; 1/10</u>	<u>Méně časté</u> <u>≥ 1/1000 až</u> <u>&lt; 1/100</u>	<u>Vzácné</u> <u>≥ 1/10 000 až</u> <u>&lt; 1/1000</u>	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	artritida		periostitida*
Poruchy ledvin a močových cest		akutní selhání ledvin, hematurie	renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	bolest na hrudi, otok obličeje <sup>11</sup> , astenie, třesavka	reakce v místě infuze, onemocnění podobající se chřipce		
Vyšetření		zvýšená hladina kreatininu v krvi	zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

\*Nežádoucí reakce zjištěna po uvedení přípravku na trh

<sup>1</sup> Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.

<sup>2</sup> Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.

<sup>3</sup> Zahrnuje rigiditu šíje a tetanii.

<sup>4</sup> Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.

<sup>5</sup> Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.

<sup>6</sup> Viz odstavec „postižení zraku“ v bodě 4.8.

<sup>7</sup> Po uvedení přípravku na trh byl hlášen prodloužený zánět optického nervu. Viz bod 4.4.

<sup>8</sup> Viz bod 4.4.

<sup>9</sup> Zahrnuje dyspnoi a námahovou dyspnoi.

<sup>10</sup> Zahrnuje polékové poškození jater, toxickou hepatitidu, hepatocelulární poškození a hepatotoxicitu.

<sup>11</sup> Zahrnuje periorbitální edém, otok rtů a otok úst.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Poruchy zraku*

V klinických studiích byla postižení zraku (kam spadá rozmazané vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvoslepost, cyanopsie, poruchy oka, halo vidění, šeroslepost, oscilopsie, fotopsie, scintilující skotom, snížená zraková ostrost, vizuální jasnost, výpadek zorného pole, zákalky ve sklivci a xantopsie) při užívání vorikonazolu velmi častá. V terapeutických studiích, krátkodobých i dlouhodobých, uvádělo přibližně 21% jedinců změny/zesílení zrakového vnímání, rozostřené vidění, změny barevného vidění nebo světloplachost. 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 při opakování dávek vorikonazolu. Postižení zraku bylo obvykle mírného rázu, vzácně vedlo k vysazení přípravku 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. Během léčby přípravkem VFEND se u pacientů vyskytly i závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) (méně často), toxické epidermální nekrolýzy (vzácně), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

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

U pacientů léčených přípravkem VFEND po dlouhou dobu byly hlášeny případy spinocelulárního karcinomu kůže; mechanismus účinku nebyl stanoven (viz bod 4.4)

#### *Jaterní testy*

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

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

#### *Reakce v souvislosti s podáním infuze*

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

#### *Profylaxe*

V otevřené, srovnávací, multicentrické studii porovnávající vorikonazol a itrakonazol jako primární profylaxi u dospělých a dospívajících příjemců alogenních HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI bylo hlášeno trvalé ukončení užívání vorikonazolu v důsledku nežádoucích účinků u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itrakonazolem. Jaterní nežádoucí účinky související s léčbou vedly k trvalému ukončení užívání hodnoceného léku u 50 subjektů (21,4 %) léčených vorikonazolem a u 18 subjektů (7,1 %) léčených itrakonazolem.

#### *Pediatriká 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 pediatriké 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 papilodém (1). U dětských pacientů byla po uvedení přípravku na trh hlášena pankreatitida.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://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. Intravenózní vehikulum SBECD se hemodialyzuje rychlostí 55 ml/min. Při předávkování může hemodialýza pomoci při odstraňování vorikonazolu a SBECD 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 $\alpha$ -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 $\alpha$ -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek vorikonazolu. Vorikonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

#### Vztahy farmakokinetiky a farmakodynamiky

V 10 terapeutických studiích byla střední hodnota průměrných a maximálních plazmatických koncentrací u jednotlivých jedinců ve všech studiích 2425 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 1193 až 4380 ng/ml) a 3742 ng/ml (mezikvartilové rozmezí 2027 až 6302 ng/ml) (v uvedeném pořadí). Pozitivní souvislost mezi středními, maximálními nebo minimálními plazmatickými koncentracemi vorikonazolu a účinností v terapeutických studiích nebyla zjištěna a ve studiích profylaxe nebyl tento vztah zkoumán.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

*In vitro* vorikonazol vykazuje širokospektrou antimykotickou aktivitu s antimykotickou účinností proti druhům *Candida* (včetně *C. krusei* rezistentní vůči flukonazolu a rezistentním kmenům *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicidní účinnost vůči všem testovaným druhům rodu *Aspergillus*. Kromě toho

vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicidní aktivitu vůči méně častým mykotickým patogenům, včetně takových jako *Scedosporium* nebo *Fusarium*, jejichž citlivost je vůči současně používaným antimykotickým přípravkům omezená.

Klinická účinnost definovaná jako částečná nebo úplná odpověď byla prokázána pro druhy *Aspergillus* včetně *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, druhy *Candida*, včetně *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* a omezené počty *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* a *C. guilliermondii*, druhy *Scedosporium*, včetně *S. apiospermum*, *S. prolificans* a druhy *Fusarium*.

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

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

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

#### Hraniční hodnoty

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

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

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

#### EUCAST hraniční hodnoty

<i>Candida</i> spp.	Hraniční hodnoty MIC (mg/l)	
	≤S (citlivé)	>R (rezistentní)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	nejsou stanoveny	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	nejsou stanoveny	
Další <i>Candida</i> spp. <sup>4</sup>	nejsou stanoveny	

<sup>1</sup> Kmeny 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.

<sup>2</sup> V 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* vůči vorikonazolu.

<sup>3</sup> V 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*.

<sup>4</sup> EUCAST 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 spojených 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 12ti let) s prokázanou kandidémií, 248 z nich bylo léčeno vorikonazolem. 9 pacientů ze skupiny léčené vorikonazolem a 5 pacientů ze skupiny léčené amfotericinem B a následně flukonazolem mělo mykologicky prokázanou infekci hlubokých tkání. Pacienti se selháním ledvin byli z této studie vyloučeni. Medián trvání léčby byla 15 dnů v obou skupinách. V primární analýze byla úspěšná odezva, jak ji zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijní medikaci hodnotil Výbor pro vyhodnocení údajů (DRC – Data Review Committee), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací *Candida* z krve a infikovaných hlubokých tkání za 12 týdnů po ukončení léčby (EOT – End of Treatment). Pacienti, u kterých nebylo 12 týdnů po ukončení léčby provedeno vyhodnocení, byli považováni za selhání. V této analýze byla úspěšná odezva pozorována u 41 % pacientů z obou léčebných ramen.

V sekundární analýze, která vycházela z DRC 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.

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

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

Úspěšný výsledek léčby byl pozorován u 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida* (včetně kandidemie, diseminované a dalších typů invazivní kandidózy) kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. Úspěšnou odpověď zaznamenalo 24 pacientů (9 případů částečné, 15 případů úplné odpovědi). U druhů resistantních 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* ani u 2 (obě částečné odpovědi) ze 7 pacientů s infekcí vyvolanou *S. prolificans*. Kromě toho byla úspěšná odpověď pozorována u jednoho ze 3 pacientů způsobených více než jedním mikroorganismem včetně druhů *Scedosporium*.

Druhy *Fusarium*: 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 předchozí antimykotickou léčbu buď nesnášela, nebo byla vůči ní refrakterní.

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

Vorikonazol byl porovnáván s itraconazolem jako primární profylaxe v otevřené, srovnávací, multicentrické studii dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaktickém používání hodnoceného léku po dobu 100 dní po HSCT (bez přerušení na dobu > 14 dní) a přežití bez prokázané nebo pravděpodobné IMI po dobu 180 dní po HSCT. Modified intent-to-treat, MITT populace zahrnovala 465 příjemců alogenního HSCT, přičemž 45 % pacientů mělo AML. 58 % všech pacientů podstoupilo myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným přípravkem byla zahájena ihned po HSCT: 224 pacientů užívalo vorikonazol a 241 užívalo itraconazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem u skupiny MITT činil u vorikonazolu 96 dní a u itraconazolu 68 dní.

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

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

\* Primární cíl studie

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

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

#### AML

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

\* Primární cíl studie

\*\* Non-inferiorita je prokázána při použití 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 jiný druh IMI. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem činil u populace MITT 95,5 dní.

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

#### Délka léčby

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

#### Pediatrická populace

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Obecné farmakokinetické vlastnosti

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

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

### Absorpce

Po perorálním podání se vorikonazol rychle a téměř úplně absorbuje, přičemž maximálních plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) se dosáhne během 1-2 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost vorikonazolu po perorálním podání se odhaduje na 96%. Při podávání opakovaných dávek vorikonazolu spolu s jídlem o vysokém obsahu tuků se hodnoty  $C_{max}$  sníží o 34% a  $AUC_{\tau}$  o 24%. Absorpce vorikonazolu není ovlivněna změnami pH v žaludku.

### Distribuce

Distribuční objem při ustáleném stavu vorikonazolu se odhaduje na 4,6 l/kg, což nasvědčuje rozsáhlé distribuci do tkání. Odhaduje se, že vazba na bílkoviny v plazmě dosahuje 58%.

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

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

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

*In vivo* studie ukázaly, že na metabolismu vorikonazolu se významnou měrou podílí CYP2C19. Tento enzym vykazuje genetický polymorfismus. Například u 15-20 % asijské populace lze očekávat, že budou vorikonazol slabě metabolizovat. U bělochů a černochů dosahuje prevalence jedinců se slabým metabolismem vorikonazolu 3-5 %. Studie provedené u zdravých bělochů a Japonců ukázaly, že expozice vorikonazolu ( $AUC_{\tau}$ ) je u jedinců s jeho slabým metabolismem průměrně 4krát vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolismem. Jedinci, kteří jsou heterozygotní extenzivní metabolizéři, vykazují v průměru dvakrát vyšší expozici vorikonazolu než, jejich homozygotní protějšky s extenzivním metabolismem.

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

### Eliminace z organismu

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

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

Terminální poločas vorikonazolu závisí na dávce a při perorální dávce dosahuje přibližně 6 hodin. Vzhledem k nelineární farmakokinetice není terminální poločas užitečným prediktorem hromadění ani vylučování vorikonazolu.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### Pohlaví

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

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

### Starší osoby

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

V terapeutických studiích se neprováděly žádné úpravy dávek na základě věku. Byl pozorován vztah mezi plazmatickými koncentracemi a věkem. Profil bezpečnosti vorikonazolu mladých a starších pacientů byl podobný a proto nejsou u starších jedinců nutné žádné úpravy dávek.

### Pediatrická populace

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

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

Vyšší 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 malabsorbci a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

Systémová 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 adolescentů/dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy by 12- až 14 letí dospívající s tělesnou hmotností méně než 50 kg měli užívat dětské dávky (viz bod 4.2).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou dysfunkcí ledvin (koncentrace kreatininu v séru  $>2,5$  mg/dl), dochází k hromadění intravenózního vehikula SBECD (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 Child-Pughovy klasifikace) o 233% vyšší než u jedinců s normální funkcí jater. Vazba vorikonazolu na proteiny nebyla poruchou funkce jater ovlivněna.

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity s podáním opakovaných dávek vorikonazolu prokázaly, že cílovým orgánem jsou játra. K hepatotoxicitě docházelo při plazmatických expozicích podobných jako při terapeutických dávkách u lidí, podobně jako je tomu u jiných antimykotik. 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 dosažených u lidí při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatálního a postnatálního rozvoje 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.

Preklinická data o intravenózním vehikulu SBECD ukázala, že hlavními účinky byla vakuolizace epitelu močových cest a aktivace makrofágů v játrech a plicích při studiích toxicity s opakovanými dávkami. Protože byly výsledky testu maximalizace u morčat (guinea pig maximisation test, GPMT) pozitivní, předepisující lékař si musí být vědom možnosti reakce přecitlivělosti na intravenózní formu léku. Standardní studie genotoxicity a reprodukční studie s pomocnou látkou SBECD neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro lidi. Studie kancerogenity se s SBECD neprováděly. Zjistilo se, že nečistota přítomná v SBECD je alkylační mutagenní látkou s prokázanou kancerogenitou u hlodavců. Tuto nečistotu je nutno považovat za látku s kancerogenním potenciálem pro lidi. Ve světle těchto údajů nesmí být léčba intravenózní formou přípravku delší než 6 měsíců. 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

Prášek pro infuzní roztok:

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu

Rozpouštědlo pro infuzní roztok:

Chlorid sodný (0,9% ve vodě na injekci)

### 6.2 Inkompatibility

Přípravek VFEND se nesmí aplikovat stejnou infuzí ani kanylou souběžně s jinými intravenózními přípravky. Vak je třeba zkontrolovat a ujistit se, že infuze je dokončená. Po ukončení infuze přípravku VFEND může být do stejné infuzní linky podán jiný intravenózní přípravek.

Krevní deriváty a elektrolytové roztoky:

Elektrolytové poruchy jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie musí být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz body 4.2 a 4.4). Přípravek VFEND nesmí být podán současně s jinými krevními deriváty nebo elektrolytovými roztoky, ani když obě infuze probíhají oddělenými infuzními linkami.

Celková parenterální výživa:

Celková parenterální výživa nemusí být přerušena, je-li předepsána spolu s přípravkem VFEND, ale musí být aplikována zvláštní infuzní linkou. Je-li aplikována vícecestným katetrem, musí být podána za použití jiného portu, než je použit pro infuzi přípravku VFEND.

Přípravek VFEND nesmí být naředěn 4,2% roztokem bikarbonátu sodného pro infuzi. Kompatibilita v jiných koncentracích není známa.

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok a VFEND 200 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok:

3 roky.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po rekonstituci použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C (v chladničce), pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a platných aseptických podmínek.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C.

Rozpouštědlo pro infuzní roztok:

VFEND rozpouštědlo pro infuzní roztok je sterilní polypropylenový infuzní vak pro jednorázové použití. Z mikrobiologického hlediska tedy platí, že jakmile byl roztok odebrán z vaku za účelem rekonstituce přípravku VFEND prášek pro infuzní roztok a poté znovu vrácen do vaku, musí se přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Podmínky uchovávání tohoto přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok:

30ml injekční lahvičky z čirého skla typu I s pryžovou zátkou a Al krytem s uzávěrem z umělé hmoty.

VFEND 200 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok:

VFEND prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok je dostupný v krabici obsahující:

1 skleněnou 30ml injekční lahvičku z čirého skla třídy I s pryžovou zátkou a Al krytem s plastovým uzávěrem pro jednorázové použití s přípravkem VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok.

1 sterilní, fólií přebalený, polypropylenový vak pro jednorázové použití obsahující VFEND rozpouštědlo pro infuzní roztok v jednom kompartmentu (50 ml).

1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro jednorázové použití.

1 sterilní stříkačku pro jednorázové použití.

### **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.

#### VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok:

Prášek se rekonstruuje buď v 19 ml vody na injekci nebo v 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za vzniku extrahovatelného objemu 20 ml průzračného koncentrátu obsahujícího 10 mg/ml vorikonazolu. Vyřadte injekční lahvičku přípravku VFEND, pokud vakuum nenatahuje rozpouštědlo do injekční lahvičky. Doporučuje se používat standardní 20ml (neautomatické) stříkačky, aby se zajistil výdej přesného množství (19,0 ml) vody na injekci nebo 19 ml infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nespoteřebovaný roztok je nutno znehodnotit.; Lze použít pouze průzračné roztoky bez částic.

Pro podání se požadovaný objem rozpuštěného koncentrátu přidá k doporučenému kompatibilnímu infuznímu roztoku (podrobnosti viz tabulka dále) za vzniku výsledného roztoku přípravku VFEND obsahujícího 2-5 mg/ml.

Rekonstituovaný roztok lze naředit za použití:

9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) na injekci  
Intravenózní infuze složeného roztoku mléčnanu sodného  
Intravenózní infuze 5% glukózy a Ringerova roztoku s mléčnanem  
Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,45% chloridu sodného  
Intravenózní infuze 5% glukózy  
Intravenózní infuze 5% glukózy v 20 mekv chloridu draselného  
Intravenózní infuze 0,45% chloridu sodného  
Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,9% chloridu sodného

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

#### VFEND 200 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok:

Při přípravě infuzního roztoku používejte pouze součásti dodané v krabici s přípravkem VFEND prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Pokyny pro rekonstituci a použití:

- Tento léčivý přípravek je pouze pro jednorázové použití a všechen nepoužitý roztok musí být zlikvidován.
- Pro přípravu přípravku VFEND injekční lahvičky k rekonstituci odstraňte plastový kryt z injekční lahvičky a otřete uzávěr antiseptickým tamponem. Adaptér na injekční lahvičku podržte nad injekční lahvičkou a přitlačte důkladně dolů, dokud lahvička nezapadne na místo. Hrot adaptéru pronikne do uzávěru lahvičky.
- Z vaku s přípravkem VFEND rozpouštědlo pro infuzní roztok odstraňte foliový přebal (nepoužívejte nůžky ani žádný jiný ostrý nástroj). Otevřete modrý port infuzního vaku.
- Přípravek VFEND prášek se rekonstruuje za použití speciálně označené stříkačky umožňující odebrání 19 ml rozpouštědla pro infuzní roztok přípravku VFEND (chlorid sodný (0,9%)) modrým portem infuzního vaku.
- Přípravek VFEND rozpouštědlo pro infuzní roztok se poté přidá do lahvičky odšroubováním stříkačky z vaku, jejím připojením k adaptéru pro lahvičku a následným vyprázdněním obsahu stříkačky do lahvičky.
- Tímto se zajistí extrahovatelný objem 20 ml čirého koncentrátu o obsahu 10 mg/ml vorikonazolu. Jemným kroužením lahvičky s připojenou stříkačkou se zajistí, že VFEND prášek se zcela rozpustí a neobsahuje žádné viditelné částice (netřepejte).
- Pro naředění jemně překlňte lahvičku spojenou s adaptérem a stříkačkou a natáhněte požadovaný objem rekonstituovaného koncentrátu do stříkačky (viz tabulka níže). Smí být použity pouze čiré roztoky bez částic. Nepodávejte pacientovi jako bolus ve formě injekce.
- Jakmile je stříkačka znovu připojena k modrému portu infuzního vaku, obsah stříkačky se vyprázdní do infuzního vaku a získá se finální roztok vorikonazolu obsahující 0,5–5 mg/ml.
- Poté lze odstranit stříkačku a obsahy infuzního vaku opatrně promíchat několikerým

převrácením vaku. Je nutné pečlivě zkontrolovat, že vak neobsahuje žádné částice. Stríkačka, lahvička a adaptér na lahvičku pak mohou být zlikvidovány.

Pokud požadovaný objem koncentráту přípravku VFEND, jak je popsáno v tabulce níže, vyžaduje použití několika injekčních lahviček z důvodů poskytnutí správné dávky pro danou tělesnou hmotnost, potom je nutné použít několik sad pro infuzi. Pro každou sadu je nezbytné dodržet pokyny pro rekonstituci, ředění a podání. Každá sada je pouze pro jednorázové podání.

Pokud je vyžadováno několik lahviček, každá jednotlivá použitá lahvička se musí podat za použití samostatného sterilního vaku s chloridem sodným.

Pro podání se musí otevřít „twist-off“ port ve spodní části infuzního vaku a infuzní linka se musí připojit a naplnit roztokem. Obsah infuzního vaku je poté připraven k infuzi pacientovi.

Infuzní vak je nutné zkontrolovat a ujistit se, že byl podán celý obsah, zejména pokud se má stejná intravenózní linka použít pro následnou infuzi jiných léků. Do infuzního vaku se nesmí přidávat další aditiva.

#### Požadovaný objem 10 mg/ml VFEND koncentráту

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

Další informace pro lékaře a zdravotnický personál naleznete na konci příbalové informace.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

VFEND 200 mg prášek pro infuzní roztok  
EU/1/02/212/025

VFEND 200 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
EU/1/02/212/027

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

Datum první registrace: 19. března 2002  
Datum posledního prodloužení: 21. února 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. dubna 2019  
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.