

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety
Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje voriconazolum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 63 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety
Jedna tableta obsahuje voriconazolum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 251 mg laktosy (ve formě monohydrátu laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé kulaté potahované tablety o průměru přibližně 7,0 mm s vyraženým nápisem „V50” na jedné straně a hladké na straně druhé.

Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé oválné potahované tablety přibližně 15,6 mm dlouhé a 7,8 mm široké s vyraženým nápisem „V200” na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vorikonazol Accord 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*) rezistentních na flukonazol.

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

Přípravek Voriconazole Accord má být podáván primárně pacientům s progredujícími, potenciálně život ohrožujícími infekcemi.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Vorikonazol může být také dostupný ve formě prášku pro infuzní roztok, prášku a rozpouštědla pro infuzní roztok a prášku pro perorální suspenzi, avšak nikoliv pod tímto obchodním názvem

Léčba

Dospělí

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

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*
<u>Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)</u>	6 mg/kg každých 12 hodin	400 mg každých 12 hodin	200 mg každých 12 hodin
<u>Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)</u>	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 má být co nejkratší v závislosti na pacientově klinické a mykologické odpovědi. Dlouhodobá expozice vorikonazolu delší než 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik (viz body 4.4 a 5.1).

Úprava dávky (dospělí)

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

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

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny níže.

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

Doporučený dávkovací režim je následující:

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

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

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

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

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

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

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

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

Profylaxe u dospělých a dětí

Profylaxe má být zahájena v den transplantace a může být podávána až po dobu 100 dnů. Profylaxe má být co nejkratší v závislosti na riziku rozvoje invazivní mykotické infekce (IMI), jak je definována neutropenií, nebo imunosuprese. V případě pokračující imunosuprese nebo při reakci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease - GvHD) lze pokračovat pouze po dobu 180 dnů po transplantaci (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 příhod souvisejících s léčbou. V případě nežádoucích příhod souvisejících s léčbou se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a užití jiných antimykotických přípravků (viz body 4.4 a 4.8).

Úprava dávkování v případě souběžného podávání

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

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika perorálně podávaného vorikonazolu není poruchou funkce ledvin ovlivněna. Proto není nutno perorální dávku u pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin upravovat (viz bod 5.2).

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

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Child-Pughovy klasifikace), kterým se podává vorikonazol, se doporučuje používat standardní režimy nárazových 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.

K bezpečnosti vorikonazolu u pacientů s abnormálními výsledky jaterních testů (aspartátaminotransferáza [AST], alaninaminotransferáza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] nebo s celkovou hladinou bilirubinu > 5krát přesahující horní limit normy) jsou k dispozici jen omezená data. Vorikonazol je dáván do souvislosti se zvýšením hodnot jaterních testů a klinickými známkami poškození jater jako je žloutenka, a lze jej používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případě, kdy přínos převáží možné riziko. Pacienty s těžkou poruchou funkce jater je nutno pečlivě monitorovat z hlediska lékové toxicity (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Souběžné podávání se substráty CYP3A4, terfenadinem, astemizolem, cisapridem, pimozidem, chinidinem nebo ivabradinem je kontraindikováno, protože zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léků mohou vést k prodloužení QTc a ojedinelé i ke vzniku *torsades de pointes* (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s rifampicinem, karbamazepinem, fenobarbitalem a třezalkou tečkovanou, 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 efavirenu 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 s naloxegolem, substrátem CYP3A4, protože zvýšené plazmatické koncentrace naloxegolu mohou vyvolat abstinenční příznaky související s opiáty (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu s tolvaptanem, protože silné inhibitory CYP3A4, jako je vorikonazol, významně zvyšují plazmatické koncentrace tolvaptanu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu s lurasidonem, protože významná zvýšení expozice lurasidonu s sebou nesou potenciál závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a venetoklaxu na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu, neboť je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu a zvýší riziko syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

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

Kardiovaskulární

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

- Vrozené nebo získané prodloužení QTc intervalu
- Kardiomyopatie, zvláště se současným srdečním selháním
- Sinusová bradykardie
- Existující symptomatická arytmie
- Souběžně užívané léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval
Elektrolytové poruchy, jako hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie mají být v případě potřeby 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 žádného z účastníků nebyl zaznamenán interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 500 ms (viz bod 5.1).

Jaterní toxicita

V klinických studiích se během léčby vorikonazolem vyskytly závažné jaterní reakce (včetně klinické hepatitidy, cholestázy a fulminantního selhání jater, včetně fatálních případů). Případy jaterních reakcí se vyskytly převážně u pacientů s těžkým základním onemocněním (převážně hematologickými malignitami). Přechodné jaterní reakce, včetně hepatitidy a žloutenky, se vyskytly u pacientů bez

dalších identifikovaných rizikových faktorů. Dysfunkce jater byla při vysazení terapie obvykle reverzibilní (viz bod 4.8).

Monitorování jaterní funkce

Při podávání přípravku Voriconazole Accord musí být pacienti pozorně monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče o tyto pacienty musí zahrnovat laboratorní vyhodnocování jaterní funkce (zvláště funkční jaterní testy AST a ALT) na počátku léčby přípravkem Voriconazole Accord a nejméně jednou týdně po dobu prvního měsíce léčby. Délka léčby má být co nejkratší; jestliže však léčba na základě posouzení přínosů a rizik pokračuje (viz bod 4.2), frekvence monitorování může být snížena na měsíční, pokud v průběhu prvního měsíce nedošlo k žádné změně ve výsledcích jaterních testů.

Jestliže hodnoty funkčních jaterních testů výrazně vzrostou, je třeba přerušit podávání přípravku Voriconazole Accord, pokud lékařské posouzení přínosů a rizik léčby daného pacienta neodůvodňuje další léčbu tímto přípravkem.

Monitorování jaterních funkcí má být prováděno u dětí i dospělých.

Závažné dermatologické nežádoucí účinky

- Fototoxicita

Navíc byl přípravek Voriconazole Accord uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyrii. Při současném užívání fotosenzibilizujících látek (např. methotrexátu atd.) existuje potenciální zvýšené riziko kožních reakcí/toxicity. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby přípravkem Voriconazole Accord vyhýbali expozici přímému slunečnímu záření a používali ochranné oblečení a opalovací krémy s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).

- Spinocelulární karcinom kůže (SCC)

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

- Závažné kožní nežádoucí účinky

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 Voriconazole Accord vysadit.

Nežádoucí účinky týkající se nadledvin

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

Pacienti podstupující dlouhodobou léčbu vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě sledováni

z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.5). Pacienti mají být informováni o tom, že mají neprodleně vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich projeví známky a příznaky Cushingova syndromu nebo insuficience kůry nadledvin.

Dlouhodobá léčba

Dlouhodobá expozice (léčba nebo profylaxe) přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik a lékař proto má vzít v úvahu nutnost omezit expozici přípravku Voriconazole Accord (viz body 4.2 a 5.1).

Spinocelulární karcinom kůže (SCC) (včetně kožního SCC in situ nebo Bowenovy choroby) byl hlášen v souvislosti s dlouhodobou léčbou vorikonazolem (viz bod 4.8).

U pacientů po transplantaci byla hlášena neinfekční periostitida se zvýšenými hladinami fluoridů a alkalické fosfatázy. Pokud se u pacienta objeví bolest kostí a radiologické nálezy odpovídající periostitidě, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby přípravkem Voriconazole Accord (viz bod 4.8).

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětských pacientů mladších dvou let nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u dětských pacientů od 2 let věku. U pediatrické populace byla pozorována vyšší frekvence zvýšené tvorby 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 malabsorbcí 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 pacientů 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. Profylaxe

V případech nežádoucích příhod souvisejících s léčbou (hepatotoxicity, závažných kožních reakcí včetně fototoxicity a SCC, závažných nebo dlouhodobých poruch zraku a periostitidy) se musí zvážit ukončení podávání vorikonazolu a užití jiných antitumorových přípravků.

Fenytoin (substrát CYP2C9 a účinný 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 efavirensu na 300 mg každých 24 hodin (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibitory tyrosinkináz (substráty CYP3A4)

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

Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

Je třeba se vyvarovat současného podání vorikonazolu a ritonaviru v nízkých dávkách (100 mg 2x denně), pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika 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 polečas alfentanilu 4násobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii, současné podání vorikonazolu s fentanylem vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty AUC_{0-∞} fentanylu, časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opiáty (včetně delší doby monitorování respiračních funkcí) může být nezbytná.

Dlouhodobě účinkující opiáty (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku oxykodonu a jiných dlouho účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např., hydrokodon). Časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opiáty může být nezbytné (viz bod 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

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

Pomocné látky

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1mmol (23mg) sodíku v jedné tabletě. Pacienti se sodíkovou dietou mají být informováni, že přípravek je téměř „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými 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, obzvláště látek metabolizovaných CYP3A4, jelikož vorikonazol je silným inhibitorem CYP3A4, ačkoli zvýšení AUC závisí na substrátu (viz tabulka níže).

Pokud není uvedeno jinak, prováděly se studie lékových interakcí u zdravých dospělých mužů, kteří 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 isoenzymy CYP3A4 (některá antihistaminika, chinidin, cisaprid, pimoqid a ivabradin), je současné podávání kontraindikováno (viz 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_{τ} představuje plochu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase během dávkového intervalu, AUC_t od času 0 až do poslední měřitelné koncentrace a $AUC_{0-\infty}$ od času 0 do nekonečna.

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

Léčivý přípravek [Mechanismus interakce]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidin, terfenadin a ivabradin [substráty CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení QTc a ojediněle	Kontraindikováno (viz bod 4.3)

	i ke vzniku <i>torsades de pointes</i> .	
Karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty (včetně, ale nejen: např. fenobarbital, mefobarbital) [účinné induktory CYP450]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
<u>Efavirenz</u> (nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) [induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD· podávaný současně s vorikonazolem 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD· podávaný současně s vorikonazolem 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77% V porovnání k efavirenu 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Podání vorikonazolu v běžných dávkách a efavirenu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.3) Vorikonazol lze podávat současně s efavirem, pokud je udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg BID a dávka efavirenu je snížena na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem je možné pokračovat v původním dávkování efavirenu (viz bod 4.2 a 4.4).
Námelové alkaloidy (včetně, ale nejen: např. ergotamin a dihydroergotamin) [substráty CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace námelových alkaloidů a vede k ergotismu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Lurasidon [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace lurasidonu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Naloxegol [substrát CYP3A4]	když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace naloxegolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Rifabutin [účinný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)* 300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID,	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

	Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 104% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87%	s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).
Rifampicin (600 mg QD) [účinný induktor CYP450]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 93% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteázy) [účinný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízká 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%	Současné podání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je kontraindikováno (viz bod 4.3) Současného podání vorikonazolu a nízké dávky ritonaviru (100 mg BID) je nutné se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika.
Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (současné podání s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)	V nezávisle publikované studii, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Tolvaptan [substrát CYP3A]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace tolvaptanu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Venetoklax [substrát CYP3A]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvýší plazmatické koncentrace venetoklaxu.	Na začátku a během fáze titrace dávky venetoklaxu je souběžné podávání vorikonazolu kontraindikováno (viz bod 4.3). V období stabilního denního dávkování je nutné snížení dávky venetoklaxu dle pokynů v informacích pro předepisování venetoklaxu; doporučuje se pečlivé monitorování známek toxicity.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 57% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol $C_{\max}$ ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Snížení dávky a/nebo frekvence podávání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.

Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (podaných současně s vorikonazolem 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_τ ↓ 69% Fenytoin C_{max} ↑ 67% Fenytoin AUC_τ ↑ 81% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} 34% Vorikonazol AUC_τ 39%	Pokud přínos nepřeváží riziko, je nutno se vyvarovat souběžného podání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu. Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, jestliže se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg per os BID, (ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2).
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	Vorikonazol C_{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C₁₂ ↓ 51%	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu a letermoviru, je třeba monitorovat pacienty kvůli možnosti ztráty účinnosti vorikonazolu.
Glasdegib [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace glasdegibu a zvyšuje riziko prodloužení QTc.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se časté monitorování EKG (viz bod 4.4).
Inhibitory tyrosinkináz (včetně, ale nejen: např. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitorů tyrosinkináz metabolizovaných cestou CYP3A4.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, doporučuje se snížení dávky inhibitoru tyrosinkináz a bližší klinické sledování (viz bod 4.4).
Antikoagulancia Warfarin (jednorázová dávka 30 mg podaná souběžně s 300 mg BID vorikonazolu) [substrát CYP2C9] Jiné perorálně podávané kumariny (včetně, ale nejen: např. fenprokumon acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Maximální prodloužení protrombinového času přibližně 2násobné. I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů a vést tak k prodloužení protrombinového času.	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
Ivakaftor [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace ivakaftoru s rizikem zvýšení	Doporučuje se snížení dávky ivakaftoru.

	výskytu nežádoucích účinků.	
Benzodiazepiny [substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v. v jednorázové dávce) Midazolam (7,5 mg perorálně v jednorázové dávce) Ostatní benzodiazepiny (včetně, ale nejen: např. triazolam, alprazolam)	V nezávislé publikované studii, Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 3,7násobek V nezávislé publikované studii, Midazolam C_{max} ↑ 3,8násobek Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 10,3násobek I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace jiných benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4 a vede k prodloužení sedativního účinku.	Doporučuje se zvážit snížení dávky benzodiazepinů.
Imunosupresiva [substráty CYP3A4] Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce) Everolimus [také substrát P-gP] Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin) Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)	V nezávislé publikované studii, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6násobek Sirolimus AUC_{0-∞} ↑ 11násobek když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatické koncentrace everolimu. Cyklosporin C_{max} ↑ 13% Cyklosporin AUC_τ ↑ 70% Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_τ ↑ 221%	Současné podání vorikonazolu a sirolimu je kontraindikováno (viz bod 4.3) Souběžné podávání vorikonazolu a everolimu se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4). 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 nefrotoxitou. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace cyklosporinu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u> 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>
Dlouhodobě účinkující opiáty [substráty CYP3A4] Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)	V nezávisle publikované studii, Oxykodon C_{max} ↑ 1,7násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6násobek	Má být zváženo snížení dávky oxykodonu a jiných dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. hydrokodon). Může být nutné častá monitorování nežádoucích účinků spojených s podáváním opiátů.
Methadon (32-100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-methadon (aktivní) C_{max} ↑ 31% R-methadon (aktivní) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_{τ} ↑ 103%	Doporučuje se častá monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení QTc intervalu. Může být nezbytné snížení dávky methadonu.
Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID) [substráty CYP2C9] Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce) Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 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)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám těchto léčivých přípravků.	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje. Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávce 40 mg nebo vyšší se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.
Perorální kontraceptiva* [substráty CYP3A4; inhibitory CYP2C19] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Kromě sledování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáváním perorálních kontraceptiv.

Krátkodobě účinkující opiáty [substráty CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorázová dávka, současně podaným s naloxonem) Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka)	V nezávisle publikované studii, Alfentanil AUC_{0-∞} ↑ 6násobek V nezávisle publikované studii, Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 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 rozšíření a časté sledování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s podáváním opiátů.
Statiny (např. lovastatin) [substráty CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace statinů biotransformovaných CYP3A4, což může vést k rhabdomyolýze.	Pokud se nelze vyhnout souběžnému podání vorikonazolu se statiny metabolizovanými CYP3A4, má být zváženo snížení dávky statinů.
Deriváty sulfonylurey (včetně, ale nejen: např. tolbutamid, glipizid, glyburid) [substráty CYP2C9]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace derivátů sulfonylurey a vyvolává hypoglykemii.	Doporučuje se pečlivé sledování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.
Vinka alkaloidy (včetně, ale nejen: např. vinkristin a vinblastin) [substráty CYP3A4]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vyvolat neurotoxicitu.	Má být zváženo snížení dávky vinka alkaloidů.
Další inhibitory HIV proteázy (včetně, ale nejen: např. sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* [substráty a inhibitory CYP3A4]	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a naopak, že metabolismus vorikonazolu může 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) (včetně, ale nejen: např. delavirdin, nevirapin)* [substráty a inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450]	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že metabolismus vorikonazolu a metabolismus NNRTI se mohou vzájemně inhibovat. Nálezy účinků efavirenzu na vorikonazol naznačují, že metabolismus vorikonazolu může být indukován NNRTI.	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Tretinoin [substrát CYP3A4]	I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit koncentrace tretinoinu a zvýšit riziko nežádoucích účinků (pseudotumor cerebri, hyperkalcemie).	Během léčby vorikonazolem a po jejím ukončení se doporučuje upravit dávku tretinoinu.
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH žaludku]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_τ ↑ 23%	Žádná úprava dávky

Digoxin (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxin $C_{\max}$ ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	Indinavir $C_{\max}$ ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol $C_{\max}$ ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky
Makrolidová antibiotika Erythromycin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azithromycin (500 mg QD)	Vorikonazol $C_{\max}$ and AUC_{τ} ↔ Vorikonazol $C_{\max}$ and AUC_{τ} ↔ Účinek vorikonazolu na erythromycin nebo azithromycin není znám.	Žádná úprava dávky
Kyselina mykofenolová (1 g jednorázová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Kyselina mykofenolová $C_{\max}$ ↔ Kyselina mykofenolová AUC_t ↔	Žádná úprava dávky
Kortikosteroidy Prednisolon (60 mg jednorázová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednisolon $C_{\max}$ ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Žádná úprava dávky Pacienti podstupující dlouhodobou léčbu vorikonazolem a kortikosteroidy (včetně inhalačních kortikosteroidů, např. budesonidu, a intranazálních kortikosteroidů) mají být pečlivě sledováni z hlediska dysfunkce kůry nadledvin, a to během léčby i po ukončení léčby vorikonazolem (viz bod 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) [zvyšuje hodnotu pH žaludku]	Vorikonazol $C_{\max}$ and AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky
Flukloxacilin [induktor CYP450]	Byla hlášena významná snížení koncentrací vorikonazolu v plazmě.	Pokud se souběžnému podávání vorikonazolu s flukloxacilinem nelze vyhnout, je třeba sledovat potenciální ztrátu účinnosti vorikonazolu (např. terapeutickým monitorováním hladin léčiva), přičemž může být nutné dávku vorikonazolu zvýšit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Jestliže přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod, nesmí se přípravek Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord 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 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 poškození zraku, horečka, vyrážka, zvracení, nauzea, průjem, bolest hlavy, periferní edém, abnormální funkční jaterní test, respirační tíseň a bolest břicha.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Protože většina studií byla otevřených, jsou v následující tabulce uvedeny všechny nežádoucí účinky a jejich frekvence v kategoriích podle frekvence u 1873 dospělých ze spojení terapeutických (1603) a profylaktických (270) studovaných případů, které mohly kauzálně souviset s léčbou vorikonazolem, podle jednotlivých systémů v organismu.

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

V rámci každého systému v organismu jsou nežádoucí účinky uváděny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky hlášené u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze odhadnout)
Infekce a infestace		Sinusitida	Pseudo-membranózní kolitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		Spinocelulární karcinom (včetně kožního SCC <i>in situ</i> nebo Bowenovy choroby)*, **			
Poruchy krve a lymfatického systému		Agranulocytóza ¹ , pancytopenie, trombocytopenie ² , leukopenie, anémie	Selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eozinofilie	Diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita	Anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			Insuficience kůry nadledvin, hypotyreóza	Hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Periferní edém	Hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			
Psychiatrické poruchy		Deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stavy zmatenosti			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Křeče, závratě, stav zmatenosti, třes, parestezie, hypertonie ³ , somnolence, synkopa, závratě	Edém mozku, encefalopatie ⁴ , extrapyramidové příznaky ⁵ , neuropatie, periferní ataxie, hypostezie, dysgeuzie	Hepatitická encefalopatie, Guillain-Barréův syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	Postižení zraku ⁶	Retinální krvácení	porucha optického nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	Atrofie optického nervu, zákal rohovky	

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze odhadnout)
Poruchy ucha a labyrintu			Hypakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		Supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	Ventrikulární fibrilace, ventrikulární extrasystoly, synkopa, ventrikulární tachykardie, prodloužení QT intervalu na eelektrokardiogramu, supraventrikulární tachykardie	torsades de pointes, kompletní atrioventrikulární blokáda blokáda Tawarova raménka, nodální rytmus,	
Cévní poruchy		Hypotenze, flebitida	Tromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Respirační tíseň ⁹	Syndrom akutní respirační tísně, plicní edém			
Gastro-intestinální poruchy	Průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea	Cheilitida, dyspepsie, zácpa, , gingivitida	Peritonitida, pankreatitida, , otok jazyka duodenitida, gastroenteritida, glositida,		
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkční jaterní test	Žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida ¹⁰	Selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza,		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulární vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevens-Johnsonův syndrom, purpura, urtikarie, alergická dermatitida, papulární makulární vyrážka, vyrážka, ekzém	Toxická epidermální nekrolýza, angioedém, aktinická keratóza, pseudoporfyrie, erythema multiforme, psoriáza, léková erupce; léková reakce s eozinofilií a systémovými	Kožní lupus erythematosus* ephelides* lentigo*

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Četnost není známa (z dostupných údajů nelze odhadnout)
				příznaky (DRESS)	
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 vpichu	Horečka	Bolest na hrudi, otok obličeje ¹¹ , astenie, zimnice	Reakce v místě injekce, onemocnění podobné chřipce		
Vyšetření		Zvýšení kreatininu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežádoucí reakce zjištěná po uvedení na trh

**Kategorie frekvence je založena na observační studii využívající reálné údaje ze sekundárních zdrojů ve Švédsku.

¹ Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.

² Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.

³ Zahrnuje ztuhlost šíje a tetanie.

⁴ Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.

⁵ Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.

⁶ Viz odstavec „Poškození zraku“ v části 4.8.

⁷ Po uvedení vorikonazolu na trh byl hlášen přetrvávající zánět očního nervu. Viz bod 4.4.

⁸ Viz bod 4.4.

⁹ Zahrnuje dušnost a námahovou dušnost

¹⁰ Zahrnuje polékové poškození jater, toxickou hepatitidu, hepatocelulární poškození a hepatotoxicitu.

¹¹ Zahrnuje periorbitální edém, otoky rtů a otok v ústech.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Postižení zraku

V klinických studiích byly poruchy zraku (kam spadá rozmazané vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvoslepost, cyanopsie, poruchy oka, halo vidění, šeroslepost, oscilopsie, fotopsie, scintilující skotom, snížená zraková ostrost, vizuální jasnost, výpadek zorného pole, zákalky ve sklivci a xantopsie) v souvislosti s léčbou vorikonazolem velmi časté. Tato zhoršení zraku byla přechodná 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. Poruchy zraku byly obvykle mírného rázu, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly spojovány s

dlouhodobými důsledky. Poškození zraku může souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

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

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

Dermatologické reakce

V klinických studiích se dermatologické reakce vyskytovaly u pacientů léčených vorikonazolem velmi často, ale tito pacienti měli závažné základní onemocnění a užívali souběžně více léčivých přípravků. Většina případů vyrážky byla mírné až střední intenzity. U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k závažným kožním nežádoucím účinkům (SCAR), zahrnujícím Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) (méně často), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) (vzácně), lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

U pacientů docházelo během léčby vorikonazolem k těžkým kožním reakcím, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (vzácně), toxické epidermální nekrolýzy (méně často) a erythema multiforme (méně často).

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

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

Jaterní testy

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

Většina abnormálních hodnot jaterních testů buď vymizela během léčby bez úpravy dávky nebo po úpravě dávky, včetně ukončení terapie.

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

Profylaxe

V otevřené, srovnávací, multicentrické studii porovnávající vorikonazol a itraconazol 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 příhod u 39,3 % subjektů oproti 39,6 % subjektů v rameni s itraconazolem. Jaterní nežádoucí příhody související s léčbou vedly k trvalému ukončení užívání hodnoceného léku u 50 subjektů (21,4 %) léčených vorikonazolem a u 18 subjektů (7,1 %) léčených itraconazolem.

Pediatrická populace

Bezpečnost vorikonazolu byla studována u 288 dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kterým byl podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo terapeutické (105) účely v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zjišťována u dalších 158 dětských pacientů ve věku od 2 do < 12 let sledovaných v rámci programů užití ze soucitu. Celkově byl

bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatrické populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u dětských pacientů byla v porovnání s dospělými zjištěna tendence k vyšší četnosti případů zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášených jako nežádoucí příhody v klinických studiích (zvýšená hladina aminotransferáz u 14,2 % dětských pacientů oproti 5,3 % u dospělých). Data po uvedení přípravku na trh naznačují, že u dětských pacientů by ve srovnání s dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu užití ze soucitu byly hlášeny následující nežádoucí účinky (není u nich možno vyloučit souvislost s vorikonazolem): fotosenzitivní reakce (1), arytmie (1), pankreatitida (1), zvýšení bilirubinu v krvi (1), zvýšení jaterních enzymů (1), vyrážka (1) a 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 prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

Není známo žádné antidotum vorikonazolu.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci –triazolové a tetrazolové deriváty

ATC kód: J02AC03

Mechanismus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 α -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 α -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek vorikonazolu. Vorikonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu 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 dávek nebyly ve studiích profylaxe zkoumány.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vorikonazol vykazuje *in vitro* širokospektrou antimykotickou aktivitu s antimykotickou účinností proti druhům *Candida* (včetně *C. krusei* rezistentní vůči flukonazolu a rezistentním kmenům *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicidní účinnost vůči všem testovaným druhům rodu *Aspergillus*. Kromě toho vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicidní aktivitu vůči méně častým mykotickým patogenům, včetně takových jako *Scedosporium* nebo *Fusarium*, jejichž citlivost je vůči současně používaným 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 (s částečnou nebo úplnou odpovědí) zahrnovaly izolované případy infekcí druhů *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, druhy *Penicillium*, včetně *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a druhy *Trichosporon*, včetně *T. beigeli*.

In vitro aktivita vůči klinicky izolovaným patogenům byla pozorována u druhů *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* 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 má být vždy kladen důraz na druhové určení kandid. Jestliže je testování citlivosti k antimykotikům dostupné, mohou být výsledky MIC interpretovány podle hraničních hodnot stanovených Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Interpretační kritéria MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro testování citlivosti byla stanovena Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro Voriconazole Accord a jsou uvedena zde: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitor-concentration-mic-breakpoints_cs.xlsx>

Klinické zkušenosti

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

Infekce druhů *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. Medián doby léčby vorikonazolem i.v. byla 10 dnů (rozmezí 2-85 dnů). Medián doby léčby perorálně podávanou 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 byl 15 dnů v obou skupinách. V primární analýze byla úspěšná odezva, jak ji zaslepeným způsobem ve vztahu ke studijní medikaci hodnotil Výbor pro vyhodnocení údajů (DRC – Data Review Committee), definována jako vyléčení/zlepšení všech klinických známek a symptomů infekce, s eradikací kandidy 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.

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

Těžké refrakterní infekce způsobené druhy *Candida*

Úspěšný výsledek léčby byl pozorován u 55 pacientů s těžkými refrakterními systémovými infekcemi druhem *Candida* (včetně kandidémie, diseminované a dalších typů invazivní kandidózy); kdy byla předchozí antimykotická léčba, zvláště flukonazolem, neúčinná. Úspěšná odpověď byla pozorována u 24 pacientů (u 15 úplná, u 9 pacientů částečná odpověď). U druhů rezistentních na flukonazoljiných než *C. albicans* byl pozorován úspěšný výsledek 3/3 *C.krusei* (úplná odpověď) a 6/8 *C. glabrata* (5

úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

Infekce způsobené druhy *Scedosporium* a *Fusarium*

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

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

Druhy *Fusarium*: 7 (3 úplné, 4 částečné odpovědi) ze 17 pacientů bylo úspěšně léčeno vorikonazolem. Z těchto 7 pacientů 3 měli oční infekci, jeden infekci vedlejších nosních dutin a 3 měli diseminované infekce. Další čtyři pacienti s fusariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; výsledek léčby byl úspěšný u dvou.

Většina pacientů léčených vorikonazolem pro výše uvedené vzácné infekce předchází antimykotickou léčbu buď nesnášela nebo byla vůči ní refrakterní.

Primární profylaxe invazivních mykotických infekcí – efektivita u příjemců HSCT bez předchozího nebo ověřitelného IMI

Vorikonazol byl porovnáván s itraconazolem jako primární profylaxi v otevřené, komparativní, multicentrické studii u dospělých a dospívajících příjemců alogenního transplantátu HSCT bez předchozí nebo ověřitelné IMI. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaxi se studovaným lékem po dobu 100 dnů po HSCT (bez přerušení po >14 dnů) a přežití bez předchozí nebo ověřitelné IMI po dobu 180 dnů po HSCT. Skupina MITT (modifikovaný záměr léčit) zahrnovala 465 příjemců alogenního transplantátu HSCT se 45 % pacientů s AML. Ze všech pacientů podstoupilo 58 % pacientů myeloablativní přípravný režim. Profylaxe se studovaným lékem byla zahájena okamžitě po HSCT: 224 pacientů obdrželo vorikonazol a 241 pacientů itraconazol. Medián doby trvání profylaxe studovaným lékem byl ve skupině MITT 96 dnů u vorikonazolu a 68 dnů u itraconazolu.

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

Cílové body studie	Vorikonazol n=224	Itraconazol n=241	Rozdíl v procentuálních podílech a 95% interval spolehlivosti (CI)	Hodnota hodnotap
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**
Ukončeno nejméně 100 dnů profylaxe se studovaným 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
Rozvinuta prokázaná nebo ověřitelná IMI do dne 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Rozvinuta prokázaná nebo ověřitelná IMI do dne 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Rozvinuta prokázaná nebo ověřitelná IMI během podávání studovaného léku	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* Primární cílový bod studie

** Rozdíl v procentuálních podílech, 95% CI a hodnota p získány po úpravách 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

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

* Primární cílový bod studie

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

***Rozdíl v procentuálních podílech, 95% CI získáno po úpravách pro randomizaci

Myeloablativní přípravné režimy

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

* Primární cílový bod studie

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

***Rozdíl v procentuálních podílech, 95% CI získáno po úpravách pro randomizaci

Sekundární profylaxe IMI – účinnost u příjemců HSCT s předchozí prokázanou nebo pravděpodobnou IMI

Vorikonazol byl zkoumán jako sekundární profylaxe v otevřené, nekomparativní, multicentrické studii u dospělých a dospívajících příjemců alogenního transplantátu HSCT s předchozí ověřenou nebo ověřitelnou IMI. Primárním cílovým parametrem byla míra výskytu prokázané nebo pravděpodobné IMI během prvního roku po HSCT. Populace MITT zahrnovala 40 pacientů s předchozí IMI, včetně 31 pacientů s aspergilózou, 5 s kandidózou a 4 jiný druh IMI. Ve skupině MITT byl medián doby trvání profylaxe pomocí hodnoceným lékem 95,5 dní.

Během prvního roku po HSCT se rozvinula prokázaná či pravděpodobná IMI u 7,5 % (3/40) pacientů. Tyto 3 IMI zahrnovaly: 1 případ kandidémie, 1 případ scedosporií (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 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let. Jedna studie zahrnovala 31 pacientů s možnou, prokázanou nebo pravděpodobnou invazivní aspergilózou (IA), z nichž 14 s IA prokázanou nebo pravděpodobnou bylo zařazeno do MITT analýz účinnosti. Druhá studie zahrnovala 22 pacientů s invazivní kandidózou včetně kandidémie (ICC) a ezofageální kandidózou (EC) vyžadující buď primární, nebo záchrannou léčbu, z nichž 17 bylo zahrnuto do MITT analýz účinnosti. U pacientů s IA činila celková míra globální odpovědi v 6 týdnech 64,3 % (9/14), míra globální odpovědi u dětí ve věku od 2 do < 12 let činila 40 % (2/5) a u dospívajících ve věku od 12 do < 18 let 77,8 % (7/9). U pacientů s ICC činila míra globální odpovědi při EOT 85,7 % (6/7) a u pacientů s EC činila míra globální odpovědi při EOT 70 % (7/10). Celková míra odpovědi (ICC a EC

dohromady) činila 88,9 % (8/9) u dětí ve věku od 2 do < 12 let a 62,5 % (5/8) u 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 2,5násobnému zvýšení expozice (AUC_{τ}). Perorální udržovací dávkou 200 mg (nebo 100 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako u i.v. formy při dávce 3 mg/kg. Perorální udržovací dávkou 300 mg (nebo 150 mg u pacientů o tělesné hmotnosti nižší než 40 kg) se dosáhne podobné expozice vorikonazolu jako při dávce 4 mg/kg. Při použití doporučených režimů nárazových intravenózních nebo perorálních dávek se plazmatických koncentrací blízkých ustálenému stavu dosáhne během prvních 24 hodin od podání dávky. Bez nárazové dávky dochází k hromadění při podávání dávky dvakrát denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne 6. dne.

Absorpce

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

Distribuce

Distribuční objem při ustáleném stavu vorikonazolu se odhaduje na 4.6 l/kg, což nasvědčuje rozsáhlé distribuci do tkání. Odhaduje se, že vazba na bílkoviny v plazmě dosahuje 58 %. Vzorky mozkomíšního moku osmi pacientů v programu užití ze soucitu prokázaly zjiitelné koncentrace vorikonazolu u všech těchto pacientů.

Biotransformace

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

Interindividuální variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

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_{τ}) 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 metabolizmem. Hlavním metabolitem vorikonazolu je N-oxid, který představuje 72 % cirkulujících radioaktivně značených metabolitů v plazmě. Tento metabolit má minimální antitumorovou aktivitu a k celkové účinnosti vorikonazolu nepřispívá.

Eliminace z organismu

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

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

Terminální poločas vorikonazolu závisí na dávce a při (perorální) dávce 200 mg dosahuje přibližně 6 hodin. Vzhledem k nelineární farmakokinetice není terminální poločas užitečným prediktorem hromadění ani vylučování vorikonazolu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

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

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

Starší pacienti

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

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

Pediatrická populace

Doporučené dávky u dětí a dospívajících pacientů jsou založeny na populační farmakokinetické analýze údajů získaných od 112 imunokompromitovaných dětských pacientů ve věku 2 až < 12 let a 26 imunokompromitovaných dospívajících pacientů ve věku 12 až < 17 let. 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_{τ}) u dětí byla po podání nasycovací dávky 9 mg/kg intravenózně srovnatelná s expozicí u dospělých po podání nasycovací dávky 6 mg/kg intravenózně. Předpokládané celkové expozice u dětí po intravenózní udržovací dávce 4 respektive 8 mg/kg 2x denně byly srovnatelné s expozicemi u dospělých po intravenózní dávce 3 respektive 4 mg/kg 2x denně. Předpokládaná celková expozice u dětí po perorální udržovací dávce 9 mg/kg (maximálně 350 mg) 2x denně byla srovnatelná s expozicí u dospělých po dávce 200 mg perorálně 2x denně. Intravenózní dávka 8 mg/kg poskytne systémovou

expozici vorikonazolu přibližně 2krát vyšší než perorální dávka 9 mg/kg.

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Po jednorázové perorální dávce (200 mg) byla hodnota AUC u jedinců s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (stupeň A a B podle Child-Pughovy klasifikace) o 233 % vyšší než u jedinců s normální funkcí jater. Vazba vorikonazolu na proteiny nebyla poruchou funkce jater ovlivněna.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy
Předbobtnalý škrob
Sodná sůl kroskarmelosy
Povidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Monohydrát laktosy
Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC / Al blistry, v krabičkách po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 nebo 100 potahovaných tabletách nebo (PVC/Al) jednodávkové blistry po 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 nebo 100x 1 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety
EU/1/13/835/001-009
EU/1/13/835/019-024

Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety
EU/1/13/835/010-018,
EU/1/13/835/025-030

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. května 2013
Datum prodloužení registrace: 8. února 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Jméno a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej přípravku vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSÚR)

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných PSÚR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**
- Informační karta pro pacienta týkající se fototoxicity a SCC, která:
 - upozorňuje pacienty na riziko fototoxicity a kožního SCC během léčby vorikonazolem,

- upozorňuje pacienty, kdy a jak mají hlásit příslušné známky a příznaky fototoxicity a karcinomu kůže,
- připomíná pacientům, aby provedli kroky k minimalizaci rizika kožních reakcí a kožního SCC (nevystavovat se přímému slunečnímu záření, používat opalovací krém a ochranný oděv) během léčby vorikonazolem a aby informovali zdravotníky, pokud se u nich objeví významné kožní abnormality.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (Balení v blistrech pro 50mg potahované tablety – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 nebo 100 tablet v balení)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety
voriconazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje voriconazolum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Potahované tablety
2 potahované tablety
10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
10x1 potahovaných tablet
14x1 potahovaných tablet
28x1 potahovaných tablet
30x1 potahovaných tablet
56x1 potahovaných tablet
100x1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/835/001 2 potahované tablety
EU/1/13/835/002 10 potahované tablety
EU/1/13/835/003 14 potahované tablety
EU/1/13/835/004 20 potahované tablety
EU/1/13/835/005 28 potahované tablety
EU/1/13/835/006 30 potahované tablety
EU/1/13/835/007 50 potahované tablety
EU/1/13/835/008 56 potahované tablety
EU/1/13/835/009 100 potahované tablety
EU/1/13/835/019 10x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/020 14x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/021 28x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/022 30x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/023 56x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/024 100x1 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Voriconazole Accord #50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
--

Blistr (blistr pro 50mg potahované tablety (všechna balení v blistru))

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety
voriconazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (Balení v blistrech pro 200mg potahované tablety – 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 nebo 100 tablet v balení)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety
voriconazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje voriconazolum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

2 potahované tablety
10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
10x1 potahovaných tablet
14x1 potahovaných tablet
28x1 potahovaných tablet
30x1 potahovaných tablet
56x1 potahovaných tablet
100x1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/835/010 2 potahované tablety
EU/1/13/835/011 10 potahované tablety
EU/1/13/835/012 14 potahované tablety
EU/1/13/835/013 20 potahované tablety
EU/1/13/835/014 28 potahované tablety
EU/1/13/835/015 30 potahované tablety
EU/1/13/835/016 50 potahované tablety
EU/1/13/835/017 56 potahované tablety
EU/1/13/835/018 100 potahované tablety
EU/1/13/835/025 10x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/026 14x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/027 28x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/028 30x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/029 56x1 potahovaných tablet
EU/1/13/835/030 100x1 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Voriconazole Accord #200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH
--

Blistr (blistr pro 200mg potahované tablety (všechna balení v blistru))
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety
voriconazolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety voriconazolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Voriconazole Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Voriconazole Accord užívat
3. Jak se přípravek Voriconazole Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Voriconazole Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Voriconazole Accord a k čemu se používá

Přípravek Voriconazole Accord obsahuje léčivou látku vorikonazol. Tyto léky se užívají k léčbě široké škály mykotických infekcí (způsobených houbami). Přípravek Voriconazole Accord je antimykotický lék. Působí tak, že usmrcuje houby, vyvolávající infekce nebo zastavuje jejich růst.

Užívá se k léčbě pacientů (dospělých, dospívajících a dětí starších 2 let) s:

- invazivní aspergilózou (typ mykotické infekce vyvolané druhem *Aspergillus sp.*),
- kandidemií (jiný typ mykotické infekce vyvolané druhu *Candida sp*) u pacientů bez neutropenie (pacienti, kteří nemají mimořádně nízký počet bílých krvinek),
- závažnými invazivními infekcemi vyvolanými *Candida sp.*, rezistentními vůči flukonazolu (jiný antimykotický lék),
- závažnými mykotickými infekcemi vyvolanými *Scedosporium sp.* nebo *Fusarium sp.* (dva odlišné druhy hub).

Přípravek Voriconazole Accord je určen pacientům se zhoršujícími se, potenciálně život ohrožujícími mykotickými infekcemi.

Prevence mykotických infekcí u vysoce rizikových příjemců transplantátu kostní dřeně.

Tento lék lze užívat pouze pod dohledem lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Voriconazole Accord užívat

Neužívejte přípravek Voriconazole Accord

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku vorikonazol nebo na kteroukoliv další složku přípravku (uvedenou v bodě 6).

Je velmi důležité, abyste svému lékaři nebo lékárníkovi řekl(a), že užíváte nějaké léky nebo jste dříve užíval(a) nějaké léky, a to platí i o lécích vydaných bez lékařského předpisu nebo rostlinné přípravky.

Během léčby přípravkem Voriconazole Accord nesmíte užívat tyto léky:

- terfenadin (používaný při alergii)
- astemizol (používaný při alergiích)
- cisaprid (používaný při zažívacích potížích)
- pimozid (používaný při léčbě duševních chorob)
- chinidin (používaný při nepravidelném srdečním rytmu)
- ivabradin (používaný při příznacích chronického srdečního selhání)
- rifampicin (používaný při léčbě tuberkulózy)
- efavirenz (používaný k léčbě HIV) v dávkách 400 mg a vyšších 1x denně
- karbamazepin (používaný při epileptických záchvatech)
- fenobarbital (používaný při těžké nespavosti a záchvatech)
- námelové alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin; používané při migréně)
- sirolimus (používaný u transplantovaných pacientů)
- ritonavir (používaný k léčbě HIV) v dávkách 400 mg a vyšších 2x denně
- třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek)
- naloxegol (používaný k léčbě zácpy, konkrétně způsobené léky proti bolesti, které se nazývají
- opioidy (např. morfin, oxykodon, fentanyl, tramadol, kodein))
- tolvaptan (používaný k léčbě hyponatremie (nízké hladiny sodíku v krvi) nebo ke zpomalení poklesu funkce ledvin u pacientů s polycystickým onemocněním ledvin))
- lurasidon (používaný k léčbě deprese)
- venetoklax (používaný k léčbě chronické lymfocytární leukémie – CLL)

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Voriconazole Accord se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste měl(a) alergickou reakci na jiné azoly.
- trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním jater. Pokud máte onemocnění jater, lékař Vám může předepsat nižší dávky přípravku Voriconazole Accord. Během léčby přípravkem Voriconazole Accord bude ošetřující lékař sledovat Vaše jaterní funkce pomocí krevních testů.
- pokud trpíte onemocněním srdeční svaloviny (kardiomyopatií), nepravidelným srdečním tepem, pomalým srdečním rytmem nebo máte na EKG abnormalitu nazývanou „prodloužení QTc intervalu“.

Během léčby se vyhýbejte jakémukoli slunečnímu záření. Je důležité zakrýt pokožku v místech vystavených slunci a používat opalovací krém s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF), protože se může objevit zvýšená citlivost kůže na sluneční UV paprsky. Tato opatření se rovněž vztahují na děti.

Během léčby přípravkem Voriconazole Accord:

- Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud u Vás dojde k následujícím příhodám:
 - popálení kůže při vystavení slunečnímu záření,
 - rozvoji těžké kožní vyrážky nebo puchýřů,
 - bolesti kostí.

Pokud u Vás dojde k rozvoji výše popsaných poruch kůže, Váš lékař Vám může doporučit návštěvu dermatologa, který rozhodne, zda je důležitá Vaše pravidelná kontrola. Existuje malá pravděpodobnost, že by se u Vás mohl při dlouhodobém užívání přípravku Voriconazole Accord rozvinout karcinom kůže.

Pokud u Vás dojde k rozvoji známek „nedostatečnosti nadledvin“, kdy nadledviny nevytvářejí dostatečné množství určitých steroidních hormonů, jako je kortizol, což může vést k příznakům, jako jsou chronická neboli dlouhotrvající únava, svalová slabost, ztráta chuti k jídlu, ztráta hmotnosti, bolest břicha, informujte svého lékaře.

Pokud u Vás dojde k rozvoji známek „Cushingova syndromu“, kdy tělo vytváří nadměrné množství

hormonu kortizolu, což může vést k příznakům, jako je zvýšení tělesné hmotnosti, tukový hrb mezi rameny, kulatý obličej, ztmavnutí kůže na břiše, stehnech, prsou a pažích, ztenčení kůže, snadná tvorba modřin, vysoká hladina krevního cukru, nadměrný růst ochlupení či nadměrné pocení, informujte svého lékaře.

Váš lékař má sledovat funkci Vašich jater a ledvin pomocí krevních testů.

Děti a dospívající

Přípravek Voriconazole Accord se nesmí podat dětem mladším než 2 roky.

Další léčivé přípravky a přípravek Voriconazole Accord

Sdělte, prosím, svému lékaři nebo lékárníkovi, že užíváte nebo jste v poslední době užíval(a) jakékoli jiné léky, včetně těch, které lze získat bez předpisu.

Některé léky, pokud se užívají souběžně s přípravkem Voriconazole Accord, mohou ovlivňovat to, jak přípravek Voriconazole Accord působí nebo přípravek Voriconazole Accord může ovlivňovat účinek těchto léků.

Informujte svého lékaře o tom, že užíváte nebo byste měli užívat následující přípravek, protože současné léčbě je třeba se vyvarovat, pokud je to možné:

- ritonavir (používaný k léčbě HIV) v dávce 100 mg 2x denně
- glasdegib (používaný k léčbě rakoviny) – pokud potřebujete užívat oba přípravky, lékař bude často sledovat Váš srdeční rytmus.

Jestliže již užíváte některý z následujících léků, sdělte to svému lékaři, protože pokud to lze, je třeba zabránit souběžné léčbě s přípravkem Voriconazole Accord či může vzniknout potřeba úpravy dávky vorikonazolu:

- rifabutin (používaný při léčbě tuberkulózy). Pokud jste rifabutinem již léčeni, bude nezbytné sledovat Váš krevní obraz a nežádoucí účinky rifabutinu.
- fenytoin (používaný při léčbě epilepsie). Pokud jste fenytoinem již léčeni, bude nezbytné sledovat koncentrace fenytoinu ve Vaší krvi během léčby přípravkem Voriconazole Accord a může být upravena jeho dávka.

Jestliže již užíváte některý z následujících léků, sdělte to svému lékaři, protože může vzniknout potřeba úpravy dávky nebo pravidelného ověřování, zda tyto léky a/nebo přípravek Voriconazole Accord stále mají požadovaný účinek:

- warfarin a jiná antikoagulancia (např. fenprokumon, acenokumarol; používané ke snížení srážlivosti krve)
- cyklosporin (používaný u transplantovaných pacientů)
- takrolimus (používaný u transplantovaných pacientů)
- deriváty sulfonylurey (např. tolbutamid, glipizid a glyburid; používané při diabetu)
- statiny (např. atorvastatin, simvastatin; používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- benzodiazepiny (např. midazolam, triazolam; používané při těžké nespavosti a stresu)
- omeprazol (používaný při léčbě vředů)
- perorální antikoncepční přípravky (užíváte-li přípravek Voriconazole Accord souběžně s perorálními antikoncepčními přípravky, můžete zaznamenat nežádoucí účinky jako jsou nevolnost a menstruační poruchy)
- vinka alkaloidy (např. vinkristin a vinblastin; používané při léčbě rakoviny)
- inhibitory tyrosinkináz (např. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (používané k léčbě rakoviny)
- tretinoin (používaný k léčbě leukemie)
- indinavir a další inhibitory HIV proteáz (používané při léčbě HIV)
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz, delavirdin a nevirapin; používané při léčbě HIV) (některé dávky efavirenzu NESMĚJÍ BÝT užívány současně s přípravkem Voriconazole Accord)
- methadon (užívaný k léčbě závislosti na heroinu)
- alfentanil a fentanyl a jiné rychle účinkující opiáty jako je sufentanil (léky proti bolesti užívané při

- operacích)
- oxykodon a jiné dlouho účinkující opiáty jako je hydrokodon (užívaný při mírné až silné bolesti)
- nesteroidní protizánětlivé přípravky (např. ibuprofen, diklofenak) (používané k léčbě bolesti a zánětu).
- flukonazol (užívaný při mykotických infekcích)
- everolimus (používaný k léčbě pokročilého zhoubného nádoru ledvin a u transplantovaných pacientů)
- letermovir (používaný jako prevence onemocnění cytomegalovirem (CMV) po transplantaci kostní dřeně)
- ivakaftor (používaný k léčbě cystické fibrózy)
- flukloxacilin (antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí)

Těhotenství a kojení

Pokud neurčí Váš lékař jinak, nesmí se přípravek Voriconazole Accord během těhotenství užívat. Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět musí používat účinnou antikoncepci. Pokud během léčby přípravkem Voriconazole Accord otěhotníte, okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Jste-li těhotná nebo kojíte, myslíte si, že můžete být těhotná nebo plánujete mít dítě, než užijete tento lék, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Voriconazole Accord může způsobit rozmazané vidění nebo nepříjemnou citlivost na světlo.

V takovém případě neříd'te ani neobsluhujte žádné stroje. Pokud u sebe zpozorujete tyto příznaky, sdělte to svému lékaři.

Přípravek Voriconazole Accord obsahuje laktózu

Sdělil-li Vám lékař někdy, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, sdělte to před užitím přípravku Voriconazole Accord svému lékaři.

Přípravek Voriconazole Accord obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 50mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 200mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Voriconazole Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Váš lékař určí dávku podle Vaší tělesné hmotnosti a druhu infekce.

- Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších pacientů) je následující:

	Tablety	
	Pacienti s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg	Pacienti s tělesnou hmotností nižší než 40 kg
Dávka pro prvních 24 hodin (Zahajovací dávka)	400 mg každých 12 hodin během prvních 24 hodin	200 mg každých 12 hodin během prvních 24 hodin
Dávka po prvních 24 hodinách (Udržovací dávka)	200 mg 2x denně	100 mg 2x denně

Podle Vaší odpovědi na léčbu Vám lékař může denní dávku zvýšit na 300 mg 2x denně.

Trpíte-li lehkou až středně těžkou cirhózou, může Váš lékař rozhodnout o snížení dávky.

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka pro děti a dospívající je následující:

	Tablety	
	Děti ve věku 2 až méně než 12 let a dospívající ve věku 12 až 14 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg	Dospívající ve věku 12 až 14 let s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší; a všichni dospívající starší než 14 let
Dávka pro prvních 24 hodin (Zahajovací dávka)	Vaše léčba bude zahájena podáním infuze	400 mg každých 12 hodin během prvních 24 hodin
Dávka po prvních 24 hodinách (Udržovací dávka)	9 mg/kg 2x denně (maximální dávka je 350 mg 2x denně)	200 mg 2x denně

V závislosti na Vaši odpovědi na léčbu Váš lékař může zvýšit nebo snížit denní dávku.

- Tablety mohou být podávány dětem, pouze pokud jsou schopné je polykat.

Tablety užívejte nejméně jednu hodinu před jídlem nebo jednu hodinu po jídle. Polykejte je celé a zapíjejte je vodou.

Jestliže Vy nebo Vaše dítě berete přípravek Voriconazole Accord k prevenci mykotických infekcí, lékař může zastavit podávání přípravku Voriconazole Accord, pokud se u Vás nebo vašeho dítěte vyvinou nežádoucí účinky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Voriconazole Accord, než jste měl(a)

Vezmete-li více tablet než je předepsáno (nebo vezme-li Vaše tablety někdo jiný), vyhledejte lékařskou pomoc nebo jděte do nejbližší nemocnice. Vezměte s sebou krabičku od přípravku Voriconazole Accord. Může se u Vás vyskytnout zvýšená citlivost na světlo jako důsledek toho, že jste užil(a) více tablet než, jste měl(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Voriconazole Accord

Je nezbytné užívat tablety pravidelně, ve stejnou dobu každý den. Zapomenete-li si vzít jednu dávku, užijte až následující dávku v obvyklou dobu. Neberte si dvojitou dávku, abyste doplnil(a) zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Voriconazole Accord:

Bylo prokázáno, že užívání dávek ve správnou dobu může významně zvýšit účinnost léku. Proto je důležité užívat přípravek Voriconazole Accord tak, jak bylo předepsáno výše, dokud lékař léčbu neukončí.

Pokračujte v užívání přípravku Voriconazole Accord, dokud Vám lékař neřekne, abyste léčbu ukončil(a). Neukončujte léčbu dřív, protože Vaše infekce nemusí být vyléčena. Pacienti s oslabeným imunitním systémem nebo s obtížně zvládnutelnými infekcemi mohou vyžadovat prodlouženou léčbu, aby se zabránilo opakování infekce.

Pokud léčbu přípravkem Voriconazole Accord skončí Váš lékař, neměl(a) byste pociťovat žádné účinky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se nějaké nežádoucí účinky objeví, budou nejspíše minimální a přechodného rázu. Některé však mohou být závažné a vyžádat si lékařskou péči.

Závažné nežádoucí účinky – Přerušete užívání přípravku Voriconazole Accord a okamžitě vyhledejte lékaře

- Vyrážka
- Žloutenka; změny v krevních testech jaterní funkce
- Zánět slinivky břišní

Další nežádoucí účinky

Velmi časté: vyskytující se u více než 1 z 10 pacientů

- poruchy zraku (změny vidění, kam spadá rozmazané vidění, změněné vnímání barev, neobvyklá zraková nesnášenlivost světelných vjemů, barvoslepost, oční poruchy, kruhy kolem světelných objektů (tzv. halo), šeroslepost, pocit houpajícího se okolí, jiskry před očima, aura, snížená zraková ostrost, změny vnímání jasů, výpadky částí zorného pole, tečky před očima)
- horečka
- vyrážka
- pocit za zvracení, zvracení, průjem
- bolesti hlavy
- otoky končetin
- bolesti žaludku
- dýchací obtíže
- zvýšená hladina jaterních enzymů

Časté: vyskytující se u méně než 1 z 10 pacientů

- zánět vedlejších nosních dutin, zánět dásní, zimnice, slabost
- snížený počet (někdy závažný) některých typů červených krvinek (někdy ve spojení s imunitou) nebo bílých krvinek (někdy s horečkou), nízký počet krevních destiček, které napomáhají krevní srážlivosti
- nízká hladina krevního cukru, nízká hladina draslíku, nízká hladina sodíku v krvi
- úzkost, deprese, zmatenost, vzrušenost, nespavost, halucinace
- křeče, třes nebo nekontrolované pohyby svalů, brnění nebo neobvyklé pocity na kůži, zvýšení svalového napětí, ospalost, závratě
- krvácení do oka
- problémy se srdečním rytmem včetně velmi rychlého tepu srdce, velmi pomalého tepu srdce, mdloby, nízký krevní tlak, zánět žil (který může být spojen s tvorbou krevních sraženin)
- akutní potíže s dýcháním, bolesti na hrudi, otok obličeje (úst, rtů a kolem očí), hromadění tekutiny v plicích
- zácpa, trávicí potíže, zánět rtů
- žloutenka, zánět jater a poškození jater
- kožní vyrážky mohou vést k závažnému vzniku puchýřků a olupování kůže, což se projevuje jako plochá, červená oblast na kůži pokrytá malými slévajícími se hrbolky, zarudlá kůže
- svědění
- vypadávání vlasů

- bolesti zad
- selhání ledvin, krev v moči, změny výsledků krevních testů funkce ledvin
- popálení kůže nebo závažné kožní reakce po vystavení slunečnímu záření
- rakovina kůže

Méně časté: vyskytující se u méně než 1 ze 100 pacientů

- příznaky podobné chřipce, podráždění a zánět zažívacího ústrojí, zánět zažívacího ústrojí způsobující průjem související s antibiotiky, zánět lymfatických cév
- zánět pobřišnice, což je tenká tkáň, která vystýlá břišní dutinu a kryje břišní orgány
- zvětšené mízní uzliny (někdy bolestivé), selhání krevní dřeně, zvýšený počet eosinofilů
- snížená funkce nadledvinek, nedostatečná činnost štítné žlázy
- abnormální funkce mozku, příznaky jako u Parkinsonovy nemoci, poškození nervů vedoucí ke snížení citlivosti, bolesti, brnění nebo pálení rukou nebo nohou
- problémy s rovnováhou nebo koordinací
- otok mozku
- dvojité vidění, závažné onemocnění očí: bolest a zánět očí a očních víček, abnormální pohyby očí, poškození očního nervu vedoucí k poškození zraku, otok slepé skvrny
- snížená citlivost na dotyk
- porucha chuti
- potíže se sluchem, ušní šelest, závratě
- zánět některých vnitřních orgánů – slinivka břišní a dvanáctník, otoky a záněty jazyka
- zvětšená játra, selhání jater, onemocnění žlučníku, žlučové kameny
- záněty kloubů, záněty cév v podkoží (které mohou být spojeny se vznikem krevních sraženin)
- zánět ledvin, bílkovina v moči, poškození ledvin
- velmi rychlý srdeční tep nebo vynechávání tepu, někdy s nepravidelnými elektrickými impulzy
- abnormální elektrokardiogram (EKG)
- zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, zvýšení hladiny močoviny v krvi
- alergické kožní reakce (v některých případech závažné), zahrnují i život ohrožující stav kůže vedoucí k tvorbě bolestivých puchýřů a poškození kůže a sliznic, zejména v ústech, zánět kůže, kopřivka, zčervenání a podráždění kůže, červené nebo purpurově zbarvené skvrny na kůži, které mohou být způsobeny nízkým počtem krevních destiček, ekzém
- reakce v místě infuze
- alergická reakce nebo přehnaná imunitní reakce
- zánět okostice (tkáň pokrývající kost)

Vzácné: vyskytující se u méně než 1 z 1 000 pacientů

- nadměrná aktivita štítné žlázy
- poškození mozkových funkcí jako vážná komplikace onemocnění jater
- ztráta většiny vláken v očním nervu, zakalení rohovky, mimovolní pohyb očí
- přecitlivělost na světlo s tvorbou puchýřů
- onemocnění, při kterém imunitní systém organismu napadá části periferního nervového systému
- problémy se srdečním rytmem, které mohou ohrožovat život nebo s vedením impulzů (někdy život ohrožující)
- život ohrožující alergická reakce
- porucha srážlivosti krve
- alergické kožní reakce (někdy závažné), zahrnující rychlý vznik otoku kůže, podkožní tkáň, sliznice a podslizničních tkání, svědivá nebo bolestivá místa ztluštělá, červené kůže se stříbřitými šupinami kůže, podráždění kůže a sliznic, život ohrožující stav kůže vedoucí k tomu, že se velké plochy pokožky (svrchní vrstvy kůže) oddělují od spodnějších kožních vrstev
- drobná suchá šupinatá místa na kůži, někdy ztluštělá a zrohovatělá

Nežádoucí účinky s neznámou četností výskytu:

- pihy a pigmentové skvrny

Ostatní významné nežádoucí účinky, jejichž frekvence není známa, ale které je třeba ihned oznámit lékařům:

- zánět okostice
- červené, šupinaté skvrny nebo kruhové poškození kůže, které mohou být příznakem autoimunitního onemocnění zvaného kožní lupus erythematosus

Protože je známo, že přípravek Voriconazole Accord působí na játra a ledviny, musí Váš lékař sledovat funkci Vašich jater a ledvin pomocí krevních testů. Informujte svého lékaře, pokud byste měl(a) bolesti žaludku nebo stolici jiné konzistence.

U pacientů léčených vorikonazolem po dlouhou dobu byly hlášeny případy rakoviny kůže.

Případy spálení od slunce nebo závažné kožní reakce po vystavení světlu nebo slunci byly častěji pozorovány u dětí. Jestliže se u Vašeho dítěte rozvine onemocnění kůže, lékař vás může poslat ke kožnímu lékaři dermatologovi, který může po konzultaci rozhodnout, že je třeba, abyste byli Vy nebo Vaše dítě pravidelně dermatologicky sledováni. U dětí byly také častěji zjištěny zvýšené hladiny jaterních enzymů.

Pokud některé z těchto nežádoucích účinků přetrvávají nebo působí obtíže, sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V*](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Voriconazole Accord uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte vpo uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Voriconazole Accord obsahuje

- Léčivou látkou je voriconazolum. Jedna tableta obsahuje voriconazolum 50 mg (Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety) nebo voriconazolum 200 mg (Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety).
- Pomocnými látkami jsou: monohydrát laktosy, předbobtnalý škrob, sodná sůl kroskarmelosy, povidon, magnesium-stearát v jádru tablety. Hypromelosa, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktosy a triacetin v potahové vrstvě tablety (viz bod 2, Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety nebo Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety obsahují laktózu a sodík).

Jak přípravek Voriconazole Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety se vyrábí v podobě bílých až téměř bílých kulatých potahovaných tablet o průměru přibližně 7,0 mm, s vyraženým nápisem „V50” na jedné a hladké na druhé straně.

Přípravek Voriconazole Accord 200 mg potahované tablety se vyrábí v podobě bílých až téměř bílých potahovaných tablet dlouhých přibližně 15,6 mm a širokých přibližně 7,8 mm, s vyraženým nápisem „V200” na jedné a hladké na druhé straně.

Přípravek Voriconazole Accord 50 mg potahované tablety a 200 mg potahované tablety je k dispozici v balení po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 a 100 potahovaných tabletách nebo (PVC/Al) jednodávkovými blistry po 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 nebo 100x 1 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitele rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

Výrobce

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES / IE

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64
Řecko

Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: {MM/RRRR}

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