

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voriconazole Hikma 200 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje voriconazolium 200 mg.

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 217,6 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek na infuzi).

Bílý až krémově bílý lyofilizovaný koláč.

pH rekonstituovaného roztoku je 4,0 až 7,0.

Osmolalita: 500± 50 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Léčba

Dospělí

Přípravek Voriconazole Hikma 200 mg prášek pro infuzní roztok je pouze k intravenóznímu použití. Perorální lékové formy jsou k dispozici od jiných výrobců.

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 podaného 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**
Režim nasycovací dávky (prvních 24 hodin)	6 mg/kg každých 12 hodin	400 mg každých 12 hodin	200 mg každých 12 hodin
Udržovací dávka (po prvních 24 hodinách)	4 mg/kg 2x denně	200 mg 2x denně	100 mg 2x denně

* Perorální lékové formy jsou k dispozici od jiných výrobců.

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

Délka léčby

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

Úprava dávky (dospělí)

Pokud pacient nesnáší intravenózní léčbu s dávkováním 4 mg/kg 2x denně, snižte dávku na 3 mg/kg 2x denně.

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

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

V případě použití v profylaxi se řiďte pokyny níže.

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

Doporučený dávkovací režim je následující:

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

* Perorální lékové formy vorikonazolu jsou k dispozici od jiných výrobců.

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

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

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

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

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

Profylaxe u dospělých a dětí

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

Dávkování

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

Délka profylaxe

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

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

Následující pokyny se vztahují jak k léčbě, tak k profylaxi.

Úprava dávkování

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

Úprava dávkování v případě souběžného podávání

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Intravenózní vehikulum SBECD se hemodialyzuje rychlostí 55 ml/min.

Porucha funkce jater

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

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

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

Vorikonazol je dáván do souvislosti se zvýšením hodnot jaterních testů a klinickými známkami poškození jater jako je žloutenka, a lze jej používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater pouze v případech, 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

Přípravek Voriconazole Hikma je nutno rekonstituovat a naředit před podáním ve formě intravenózní infuze (viz bod 6.6). Není určen k podání jako injekce bolusu.

4.3 Kontraindikace

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

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

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

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

Souběžné podávání s ritonavirem ve vysokých dávkách (400 mg a vyšší 2x denně), protože ritonavir významně snižuje plazmatické koncentrace vorikonazolu u zdravých jedinců při těchto dávkách (viz bod 4.5, nižší dávky viz bod 4.4).

Souběžné podávání s námelovými alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin), které jsou substráty CYP3A4, protože zvýšené plazmatické koncentrace těchto léků mohou vést k ergotismu (viz bod 4.5).

Souběžné podávání se sirolimem, protože vorikonazol pravděpodobně významně zvyšuje plazmatické koncentrace sirolimu (viz bod 4.5).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

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

Délka léčby:

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

Kardiovaskulární

Vorikonazol bývá spojován s prodloužením QTc intervalu. Vzácné případy torsades de pointes byly zaznamenány u pacientů, používajících vorikonazol, kteří měli rizikové faktory, jako je například anamnéza kardiotoxické chemoterapie, kardiomyopatie, hypokalemie, a souběžně užívali léčivé přípravky, které k tomu mohly přispívat.

Vorikonazol má být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s potenciálními proarytmickými předpoklady, 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 hypokalciemie mají být v případě potřeby před začátkem a v průběhu léčby vorikonazolem monitorovány a korigovány (viz bod 4.2). Byla provedena studie se zdravými dobrovolníky, zkoumající efekt jednotlivých dávek vorikonazolu, až čtyřikrát větších než obvyklá denní dávka, na QTc interval. Nikdo z účastníků nezaznamenal interval přesahující potenciální klinicky relevantní hranici 550 ms (viz bod 5.1).

Reakce v souvislosti s podáním infuze

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

Jaterní toxicita

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

Pacienti léčení vorikonazolem musí být pečlivě monitorováni z důvodu jaterní toxicity. Klinická péče musí zahrnovat laboratorní vyšetření jaterních funkcí (konkrétně hodnoty AST a ALT) na začátku léčby vorikonazolem a alespoň jednou týdně během prvního měsíce léčby. Délka léčby má být co možná nejkratší; pokud se však v léčbě na základě posouzení přínosů a rizik pokračuje (viz bod 4.2), je možné snížit frekvenci monitorování na jednou měsíčně, jsou-li hodnoty funkčních jaterních testů beze změn.

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

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

Závažné dermatologické nežádoucí účinky

- Fototoxicita
Navíc byl přípravek VORICONAZOLE HIKMA uváděn v souvislosti s fototoxicitou, včetně reakcí jako jsou ephelides, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyrii. Doporučuje se, aby se všichni pacienti, včetně dětí, během léčby přípravkem VORICONAZOLE HIKMA vyhýbali expozici přímému slunečnímu záření a používali ochranné oblečení a opalovací krémy s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).
- Spinocelulární karcinom kůže (SCC)
Spinocelulární karcinom kůže byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby přípravkem VORICONAZOLE HIKMA a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání přípravku VORICONAZOLE HIKMA 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 HIKMA ukončit (viz níže bod Dlouhodobá léčba).
- Exfoliativní kožní reakce
Při používání vorikonazolu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Jestliže se u pacienta objeví vyrážka, je nutno ho důkladně sledovat a v případě progresu léze přípravek VORICONAZOLE HIKMA vysadit.

Dlouhodobá léčba

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

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

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 HIKMA.

Nežádoucí účinky na zrak

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

Nežádoucí účinky na ledvinné funkce

Akutní selhání ledvin bylo pozorováno u těžce nemocných pacientů léčených vorikonazolem. Pacientům léčeným vorikonazolem jsou obvykle souběžně podávány i nefrotoxické léčivé přípravky a trpí současně onemocněními, 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 vorikonazolem je třeba pečlivě sledovat pacienty, zvláště dětské, s rizikovými faktory akutní pankreatitidy (např. nedávno prodělaná chemoterapie, transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT)). V těchto klinických případech je možné zvážit sledování hladin amylázy nebo lipázy v séru.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětských pacientů mladších 2 let nebyly stanoveny (viz též body 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikován u dětských pacientů od 2 let věku. V pediatrické populaci byla zjištěna vyšší četnost zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). U dětí i u dospělých je třeba monitorovat jaterní funkce. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů ve věku 2 až 12 let s malabsorbí a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

Závažné dermatologické nežádoucí účinky (včetně SCC)

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

Profylaxe

V případě nežádoucích 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 antimykotických 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 efavirenzu na 300 mg každých 24 hodin (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4)

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

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).

Rychle účinkující opiáty (substráty CYP3A4)

Při současném podání s vorikonazolem se doporučuje snížit dávku alfentanilu, fentanylu a jiných rychle účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil) (viz bod 4.5). Vzhledem k tomu, že se při současném podání alfentanilu s vorikonazolem poločas alfentanilu čtyřnásobně prodlužuje a v nezávisle publikované studii, 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 dlouhodobě účinkujících opiátů metabolizovaných cestou CYP3A4 (např., hydrokodon). Časté monitorování nežádoucích účinků spojených s opiáty může být nezbytná (viz bod 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4)

Současné podání perorálního vorikonazolu a perorálního flukonazolu vedlo u zdravých subjektů k výraznému zvýšení hodnot C_{max} a AUC_{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).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 217,6 mg sodíku v injekční lahvička, což odpovídá 10,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Pacientům, kteří současně užívají léky se schopností prodlužovat QTc interval, je třeba vorikonazol podávat s opatrností. V případech, kdy by vorikonazol mohl zvýšit plazmatické hladiny látek metabolizovaných isoenzymy CYP3A4 (některá antihistaminika, chinidin, cisaprid, pimoqid), 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 (↔), pod (↓) nebo nad (↑) 80-125% rozmezím. Hvězdička indikuje (*) vzájemné interakce. AUC_t 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 <i>[Mechanismus interakce]</i>	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidin a terfenadin <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když nebylo zkoumáno, zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou vést k prodloužení QTc a ojediněle i ke vzniku torsades de pointes.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty (např. fenobarbital, mefobarbital) <i>[účinné induktory CYP450]</i>	I když to nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že karbamazepin a dlouhodobě účinkující barbituráty významně snižují plazmatické koncentrace vorikonazolu.	Kontraindikováno (viz bod 4.3)
Efavirenz (nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy) <i>[induktor CYP450; inhibitor a</i>		

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
<p><i>substrát CYP3A4</i></p> <p>Efavirenz 400 mg QD podávaný souběžně s vorikonazolem 200 mg BID</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, podaná současně s vorikonazolem v dávce 400 mg BID*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUCτ ↓ 77%</p> <p>V porovnání k efavirenu 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17%</p> <p>V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUCτ ↓ 7%</p>	<p>Podání vorikonazolu v běžných dávkách a efavirenu v dávkách 400 mg QD nebo vyšších je kontraindikováno (viz bod 4.3)</p> <p>Vorikonazol lze podávat současně s efavirenzem, pokud je udržovací dávka vorikonazolu zvýšena na 400 mg BID a dávka efavirenu je snížena na 300 mg QD. Po ukončení léčby vorikonazolem je možné pokračovat v původním dávkování efavirenu (viz body 4.2 a 4.4).</p>
<p>Námelové alkaloidy (např. ergotamin a dihydroergotamin) [<i>substráty CYP3A4</i>]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace námelových alkaloidů a vede k ergotismu.</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>
<p>Rifabutin [<i>účinný induktor CYP450</i>]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (současně podávaný s vorikonazolem 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol AUCτ ↓ 78%</p> <p>V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol AUCτ ↓ 32%</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol AUCτ ↑ 87%</p>	<p>Je nutné se vyvarovat současného podání vorikonazolu a rifabutinu, pokud přínos z léčby nepřeváží její rizika.</p> <p>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).</p> <p>Při současném podávání rifabutinu s vorikonazolem se doporučuje pečlivé monitorování krevního obrazu a nežádoucích účinků rifabutinu (např. uveitidy).</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) [<i>účinný induktor CYP450</i>]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUCτ ↓ 96%</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
<p>Ritonavir (inhibitor proteázy) [účinný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4]</p> <p>Vysoká dávka (400 mg BID)</p> <p>Nízká dávka (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Současné podání vorikonazolu a vysokých dávek ritonaviru (400 mg a vyšších BID) je kontraindikováno (viz bod 4.3)</p> <p>Současného podání vorikonazolu a nízké dávky ritonaviru (100 mg BID) je nutné se vyvarovat, pokud není použití vorikonazolu odůvodněno stanovením poměru přínosu a rizika.</p>
<p>Třezalka tečkovaná [induktor CYP450; induktor Pgp] 300 mg TID (současné podání s vorikonazolem 400 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávisle publikované studii, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Kontraindikováno (viz bod 4.3)</p>
<p>Everolimus [substrát CYP3A4, substrát P-gp]</p>	<p>I když nebylo zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol významně zvyšuje plazmatickou koncentraci everolimu.</p>	<p>Současné podávání vorikonazolu s everolimem se nedoporučuje, protože se předpokládá, že vorikonazol významně zvyšuje koncentrace everolimu (viz bod 4.4).</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND</p>	<p>Snížení dávky a/nebo frekvence podávání vorikonazolu a flukonazolu, kterými by se tento účinek eliminoval, nebyly stanoveny. Pokud se vorikonazol podává následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.</p>
<p>Fenytoin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD ((podaných současně s vorikonazolem 400 mg BID)*)</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69%</p> <p>Fenytoin C_{max} ↑ 67% Fenytoin AUC_{τ} ↑ 81% V porovnání k vorikonazolu 200 mg BID,</p>	<p>Pokud přínos nepřeváží riziko, je nutno se vyvarovat souběžného podání vorikonazolu a fenytoinu. Doporučuje se pečlivé monitorování plazmatických hladin fenytoinu.</p> <p>Fenytoin lze podávat souběžně s vorikonazolem, jestliže se udržovací dávka vorikonazolu zvýší na 5 mg/kg i.v. BID nebo z 200 mg na 400 mg p.o. BID,</p>

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
	Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39%	(ze 100 mg na 200 mg p.o. BID u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) (viz bod 4.2).
Antikoagulancia Warfarin (jednorázová dávka 30 mg podaná souběžně s 300 mg BID vorikonazolu) [<i>substrát CYP2C9</i>] Jiné perorální kumariny (např. fenpropakumon, acenokumarol) [<i>substráty CYP2C9 a CYP3A4</i>]	Maximální prodloužení protrombinového času přibližně o 2násobek. I když nebylo zkoumáno, vorikonazol může zvýšit plazmatické koncentrace kumarinů a vést tak k prodloužení protrombinového času.	Doporučuje se pečlivé monitorování protrombinového času nebo provádění jiných vhodných antikoagulačních testů a dávku antikoagulancií přiměřeně upravit.
Benzodiazepiny (např. midazolam, triazolam, alprazolam) [<i>substráty CYP3A4</i>]	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace benzodiazepinů biotransformovaných CYP3A4 a vede k prodloužení sedativního účinku.	Doporučuje se zvážit snížení dávky benzodiazepinů.

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
<p>Imunosupresiva [<i>substráty CYP3A4</i>]</p> <p>Sirolimus (2 mg v jednorázové dávce)</p> <p>Cyklosporin (u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin užívajících dlouhodobě cyklosporin)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávisle publikované studii, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6násobek Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11násobek</p> <p>Cyklosporin C_{max} ↑ 13% Cyklosporin AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Současné podání vorikonazolu a sirolimu je kontraindikováno (viz bod 4.3)</p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených cyklosporinem se doporučuje snížit dávku cyklosporinu na polovinu a pečlivě sledovat jeho koncentraci. Zvýšené koncentrace cyklosporinu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. Při <u>vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace cyklosporinu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p> <p>Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených takrolimem se doporučuje snížit dávku takrolimu na třetinu původní dávky a pozorně jeho koncentraci sledovat. Zvýšené koncentrace takrolimu jsou dávány do souvislosti s nefrotoxicitou. <u>Při vysazení vorikonazolu je nutno koncentrace takrolimu pečlivě sledovat a dávku podle potřeby zvýšit.</u></p>
<p>Dlouhodobě účinkující opiáty [<i>substráty CYP3A4</i>]</p> <p>Oxykodon (10 mg v jednorázové dávce)</p>	<p>V nezávisle publikované studii, Oxykodon C_{max} ↑ 1,7násobek Oxykodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6násobek</p>	<p>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.</p>
<p>Methadon (32-100 mg QD) [<i>substrát CYP3A4</i>]</p>	<p>R-methadon (aktivní) C_{max} ↑ 31% R-methadon (aktivní) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Doporučuje se častá monitorování nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s methadonem, včetně prodloužení QTc intervalu. Může být nezbytné snížení</p>

Léčivý přípravek <i>[Mechanismus interakce]</i>	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
		dávky methadonu.
Nesteroidní antirevmatika (NSAID) <i>[substráty CYP2C9]</i> Ibuprofen (400 mg v jednorázové dávce) Diklofenak (50 mg v jednorázové dávce)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Doporučuje se časté sledování nežádoucích účinků a toxicity související s užíváním NSAID. Může být nutná úprava dávkování NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% Další inhibitory protonové pumpy, které jsou substráty CYP2C19, mohou být inhibovány vorikonazolem, což může vést ke zvýšeným plazmatickým hladinám těchto léčivých přípravků.	Úprava dávky vorikonazolu se nedoporučuje. Při zahájení léčby vorikonazolem u pacientů již léčených omeprazolem v dávce 40 mg nebo vyšší se doporučuje dávku omeprazolu snížit na polovinu.
Perorální kontraceptiva* <i>[substráty CYP3A4; inhibitory CYP2C19]</i> Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Kromě sledování nežádoucích účinků vorikonazolu se doporučuje sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáváním perorálních kontraceptiv.
Krátkodobě účinkující opiáty <i>[substráty CYP3A4]</i> Alfentanil (20 µg/kg jednorázová dávka, současně podaným s naloxonem) Fentanyl (5 µg/kg jednorázová dávka)	V nezávisle publikované studii, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6násobek V nezávisle publikované studii, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34násobek	Má být zváženo snížení dávky alfentanilu, fentanylu a jiných krátkodobě účinkujících opiátů se strukturou podobnou alfentanilu a metabolizovaných cestou CYP3A4 (např. sufentanil). Doporučuje se rozšířené a časté sledování respirační deprese a dalších nežádoucích účinků spojených s podáváním opiátů.
Statiny (např. lovastatin) <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace statinů biotransformovaných CYP3A4, což může vést k rhabdomyolýze.	Snížení dávky statinů má být zváženo.
Deriváty sulfonylurey (např. tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[substráty CYP2C9]</i>	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace	Doporučuje se pečlivé sledování glykemie. Má být zváženo snížení dávky derivátů sulfonylurey.

Léčivý přípravek <i>[Mechanismus interakce]</i>	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
	sulfonylurey a vyvolává hypoglykemii.	
Vinka alkaloidy (např. vinkristin a vinblastin) <i>[substráty CYP3A4]</i>	I když nebylo klinicky zkoumáno, je pravděpodobné, že vorikonazol zvyšuje plazmatické koncentrace vinka alkaloidů, což může vyvolat neurotoxicitu.	Má být zváženo snížení dávky vinka alkaloidů.
Další inhibitory HIV proteázy (např. sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* <i>[substráty a inhibitory CYP3A4]</i>	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že vorikonazol může inhibovat metabolismus inhibitorů HIV proteázy a naopak, že metabolismus vorikonazolu může být inhibován inhibitory HIV proteázy.	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (např. delavirdin, nevirapin)* <i>[substráty a inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP450]</i>	Nebylo klinicky zkoumáno. <i>In vitro</i> studie naznačují, že metabolismus vorikonazolu a metabolismus NNRTI se mohou vzájemně inhibovat. Nálezy účinků efavirenzu na vorikonazol naznačují, že metabolismus vorikonazolu může být indukován NNRTI.	Doporučuje se pečlivé sledování výskytu lékové toxicity a/nebo nedostatku účinku a může být nezbytná úprava dávky.
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje hodnotu pH žaludku]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Žádná úprava dávky
Digoxin (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor a substrát CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky
Makrolidová antibiotika Erythromycin (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> 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) <i>[substrát UDP-glukuronyl transferázy]</i>	Kyselina mykofenolová C_{max} ↔ Kyselina mykofenolová AUC_t ↔	Žádná úprava dávky
Prednisolon (60 mg jednorázová dávka)	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Žádná úprava dávky

Léčivý přípravek [<i>Mechanismus interakce</i>]	Interakce Změny geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podání
[<i>substrát CYP3A4</i>]		
Ranitidin (150 mg BID) [<i>zvyšuje hodnotu pH žaludku</i>]	Vorikonazol C_{max} and AUC_{τ} ↔	Žádná úprava dávky

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Jestliže přínos pro matku jednoznačně nepřeváží možné riziko pro plod, nesmí se přípravek Voriconazole Hikma 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. Před zahájením léčby přípravkem Voriconazole Hikma 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

Voriconazole Hikma má střední 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 vozidel a obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti vorikonazolu u dospělých vychází z jednotné databáze bezpečnosti zahrnující přes 2000 jedinců (včetně 1603 dospělých pacientů v terapeutických studiích) a dalších 270 dospělých ve studiích profylaxe). To představuje heterogenní populaci zahrnující pacienty s hematologickými malignitami, pacienty infikované HIV s kandidózou jícnu a refrakterními mykotickými infekcemi, pacienty bez neutropenie s kandidemií nebo aspergilózou a zdravé dobrovolníky.

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

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Protože většina studií byla otevřených, jsou v následující tabulce uvedeny všechny nežádoucí účinky, které mohly kauzálně souviset s léčbou vorikonazolem, podle jednotlivých systémů v organismu a četnosti. Jednalo se o nežádoucí účinky pozorované u 1873 dospělých osob v terapeutických (1603) a profylaktických (270) studiích dohromady.

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

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

Nežádoucí účinky uváděné u jedinců, jimž byl podáván vorikonazol

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$	Není známo (z dostupných údajů nleze určit)
Infekce a infestace		sinusitida	Pseudomembranózní kolitida		
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					Spinoceleulární karcinom*
Poruchy krve a lymfatického systému		agranulocytoza ¹ , pancytopenie, thrombocytopenie ² , leukopenie, anémie	selhání kostní dřeně, lymfadenopatie, eozinofilie	diseminovaná intravaskulární koagulace	
Poruchy imunitního systému			hypersensitivita	anafylaktoidní reakce	
Endokrinní poruchy			insuficience kůry nadledvin, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	periferní edém	hypoglykemie, hypokalemie, hyponatremie			
Psychiatrické poruchy		deprese, halucinace, úzkost, insomnie, agitovanost, stav zmatenosti			
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	křeče, synkopa, třes, hypertonie ³ , parestézie, somnolence,	otok mozku, encefalopatie ⁴ , extrapyramidová porucha ⁵ ,	hepatální encefalopatie, Guillain-Barréův	

Třída 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	Není známo (z dostupných údajů nleze určit)
		závrať	neuropatie, ataxie, hypestézie, dysgeuzie	syndrom, nystagmus	
Poruchy oka	zhoršené vidění ⁶	retinální krvácení	porucha optického nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická krize, diplopie, skleritida, blefaritida	atrofie optického nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypakuze, vertigo, tinitus		
Srdeční poruchy		supraventrikulární arytmie, tachykardie, bradykardie	komorová fibrilace, komorové extrasystoly, komorová tachykardie, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, supraventriculární tachykardie	torsades de pointes, atrioventrikulární blokáda, blokáda raménka Tawarova, nodální rytmus	
Cévní poruchy		hypotenze, flebitida	thromboflebitida, lymfangitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	respirační tíseň ⁹	syndrom akutní dechové tísně, otok plic			
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea	cheilitida, dyspepsie, zácpa, gingivitida	peritonitida, pankreatitida, otok jazyka, duodenitida, gastroenteritida, glositida		
Poruchy jater a žlučových cest	abnormální funkční jaterní testy	žloutenka, cholestatická žloutenka, hepatitida ¹⁰	selhání jater, hepatomegalie, cholecystitida, cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	exfoliativní dermatitida, alopecie, makulopapulózní vyrážka, pruritus, erytém	Stevens-Johnsonův syndrom, fototoxicita, purpura, kopřivka, alergická dermatitida, papulózní vyrážka, makulózní vyrážka, ekzém	toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), angioedém, aktinická keratóza, pseudoporfyrie	kožní lupus erythematodes * ephelides*, lentigo*

Třída 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	Není známo (z dostupných údajů nleze určit)
				erythema multiforme, psoriáza, polékový kožní výsev	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest zad	artritida		periostitida*
Poruchy ledvin a močových cest		akutní selhání ledvin, hematurie	renální tubulární nekróza, proteinurie, nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	bolest na hrudi, otok obličeje ¹¹ , astenie, třesavka	reakce v místě infuze, onemocnění podobající se chřipce		
Vyšetření		zvýšená hladina kreatininu v krvi	zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina cholesterolu		

*Nežádoucí reakce zjištěna po uvedení přípravku na trh

¹Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenii.

²Zahrnuje imunitní trombocytopenickou purpuru.

³Zahrnuje rigiditu šíje a tetanii.

⁴Zahrnuje hypoxicko-ischemickou encefalopatii a metabolickou encefalopatii.

⁵Zahrnuje akatizii a parkinsonismus.

⁶Vize odstavec "postižení zraku" v bodě 4.8.

⁷Po uvedení přípravku na trh byl hlášen prodloužený zánět otického nervu. Viz bod 4.4.

⁸Viz bod 4.4.

⁹Zahrnuje dyspnoi a námahovou dyspnoi.

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

¹¹Zahrnuje periorbitální edém, otok rtů a otok úst.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Postižení zraku

V klinických studiích byla postižení zraku (kam spadá rozmazané vidění, fotofobie, chloropsie, chromatopsie, barvoslepost, cyanopsie, poruchy oka, halovidění, šeroslepost, oscilopsie, fotopsie, scintilující skotom, snížená zraková ostrost, vizuální jasnost, výpadek zorného pole, zákalky ve sklivci a xantopsie) při užívání vorikonazolu velmi častá. Tyto postižení zraku byly přechodné a plně reverzibilní, přičemž většina případů odezněla do 60 minut, a nebylo pozorováno dlouhodobé klinicky významné působení na zrak. Bylo prokázáno zmírnění při opakování dávek vorikonazolu. Postižení zraku byly obvykle mírného rázu, vzácně vedly k vysazení přípravku a nebyly spojovány s dlouhodobými důsledky. Postižení zraku mohou souviset s vyššími plazmatickými koncentracemi a/nebo dávkami.

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

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), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) (méně často), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (vzácně), lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (vzácně) a erythema multiforme (vzácně) (viz bod 4.4).

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

U pacientů léčených vorikonazolem po dlouhou dobu byly hlášeny případy spinocelulárního karcinomu kůže; 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 dáván 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).

Reakce v souvislosti s podáním infuze

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

Profylaxe

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

Pediatriká populace

Bezpečnost vorikonazolu byla studována u 288 dětských pacientů ve věku 2-< 12 let (169) a 12 až < 18 let (119), kterým byl podáván vorikonazol pro profylaktické (183) nebo terapeutické (105) účely v klinických studiích. Bezpečnost vorikonazolu byla rovněž zjišťována u dalších 158 dětských pacientů ve věku od 2 do <12 let sledovaných v rámci programů užití ze soucitu. Celkově byl bezpečnostní profil vorikonazolu v pediatriké populaci podobný jako u dospělých. Nicméně u dětských pacientů byla v porovnání s dospělými zjištěna tendence k vyšší četnosti případů zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášených jako nežádoucí příhody v klinických studiích (zvýšená hladina aminotransferázy

14,2% dětských pacientů oproti 5,3% u dospělých). Data po uvedení přípravku na trh naznačují, že u dětských pacientů by ve srovnání dospělými mohl být výskyt kožních reakcí (zvláště erytém) vyšší. U 22 pacientů mladších 2 let zařazených do programu použití 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 papilom (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. Intravenózní vehikulum SBECD se hemodialyzuje rychlostí 55 ml/min. Při předávkování může hemodialýza pomoci při odstraňování vorikonazolu a SBECD z organismu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci –triazolové deriváty.
ATC kód: J02A C03

Mechanismus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14 α -lanosterol demethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14 α -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek vorikonazolu. Vorikonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Farmakokinetický/ farmakodynamický vztah

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

Hraniční hodnoty

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

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

Přesto, *in vitro* aktivita vorikonazolu vůči druhům *Candida* není stejná. Zejména u *C. glabrata* jsou hodnoty MIC vorikonazolu u izolátů rezistentních vůči flukonazolu vyšší než hodnoty u izolátů k flukonazolu citlivých. Z tohoto důvodu 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).

EUCAST hraniční hodnoty

Candida spp.	Hraniční hodnoty MIC (mg/l)	
	≤S (citlivé)	>R (rezistentní)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125

<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	nejsou stanoveny	
<i>Candida krusei</i> ³	nejsou stanoveny	
Další <i>Candida spp.</i> ⁴	nejsou stanoveny	

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

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

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

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

Klinické zkušenosti

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

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

Vorikonazol má *in vitro* fungicidní účinnost vůči druhům *Aspergillus*. Účinnost a přínos vorikonazolu z hlediska přežívání vůči klasickému amfotericinu B v primární léčbě akutní invazivní aspergilózy byly prokázány v otevřené, randomizované, multicentrické studii 277 pacientů s poruchou imunity léčených po dobu 12 týdnů. Vorikonazol byl podáván intravenózně v režimu s nasycovací dávkou 6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin následovanou udržovací dávkou 4 mg/kg každých 12 hodin po dobu minimálně 7 dnů. Poté mohla být léčba převedena na perorální formu v dávce 200 mg každých 12 hodin. Střední doba léčby vorikonazolem i.v. byla 10 dnů (rozmezí 2-85 dnů). Střední doba léčby perorální formou vorikonazolu následující po léčbě i.v. formou vorikonazolu byla 76 dnů (rozmezí 2-232 dnů).

Uspokojivá celková odpověď (úplné nebo částečné vymizení všech symptomů a známek, které bylo možno onemocnění připisovat, i radiografických / bronchoskopických abnormalit přítomných při výchozím vyšetření) byla zjištěna u 53% pacientů léčených vorikonazolem ve srovnání s 31% pacientů léčených srovnávaným lékem. Hodnota 84denního přežívání u vorikonazolu byla statisticky významně vyšší než u srovnávaného léku a klinicky i statisticky významný přínos byl zjištěn ve prospěch vorikonazolu jak u času do úmrtí, tak i času do vysazení z důvodu toxicity.

Tato studie potvrdila nálezy dřívější, prospektivní studie, kde byl pozorován pozitivní výsledek u jedinců s rizikovými faktory pro špatnou prognózu zahrnujícími reakci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease) a hlavně infekce mozku (za normálních okolností spojených s téměř 100% mortalitou).

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

Kandidové sepse u pacientů bez neutropenie

Účinnost vorikonazolu ve srovnání s režimem amfotericinu B a následně flukonazolu v primární léčbě kandidémie byla prokázána v otevřené srovnávací studii. Ve studii bylo zahrnuto 370 pacientů bez neutropenie (starších 12 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.

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

Těžké refrakterní infekce způsobené druhy *Candida*

Studie zahrnovala 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 flukonazol- rezistentních druhů *non albicans* byl pozorován úspěšný výsledek 3/3 *C.krusei* (úplná odpověď) a 6/8 *C. glabrata* (5 úplných, 1 částečná odpověď). Ve prospěch dat o klinické účinnosti hovořilo i omezené množství údajů o citlivosti.

Infekce způsobené druhy *Scedosporium* a *Fusarium*

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

Druhy Scedosporium: Úspěšná odpověď na terapii vorikonazolem byla pozorována u 16 (6 úplných, 10 částečných odpovědí) z 28 pacientů s infekcemi způsobenými *S. apiospermum* u 2 (obě částečné odpovědi) ze 7 pacientů s infekcí vyvolanou *S. prolificans*. Kromě toho byla úspěšná odpověď pozorována u 1 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 infekce dutin, a 3 měli diseminovanou infekci. Další čtyři pacienti s fusariózou měli infekci způsobenou několika mikroorganismy; výsledek léčby byl úspěšný u dvou.

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

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

Vorikonazol byl porovnáván s itraconazolem jako primární profylaxe v otevřené, srovnávací, multicentrické studii dospělých a dospívajících příjemců alogenního HSCT bez předchozí prokázané či pravděpodobné IMI. Úspěch byl definován jako schopnost pokračovat v profylaktickém užívání hodnoceného léku po dobu 100 dní po HSCT (bez přerušeni na dobu > 14 dní) a přežití bez prokázané nebo pravděpodobné IMI po dobu 180 dní po HSCT. Modified intent-to-treat, MITT populace

zahrnovala 465 příjemců alogenního HSCT, přičemž 45 % pacientů mělo AML. 58 % všech pacientů podstoupilo myeloablativní přípravný režim. Profylaxe hodnoceným přípravkem byla zahájena ihned po HSCT: 224 pacientů užívalo vorikonazol a 241 užívalo itrakonazol. Medián délky trvání profylaxe hodnoceným lékem u skupiny MITT činil u vorikonazolu 96 dní a u itrakonazolu 68 dní.

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

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

* Primární cíl studie

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

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

AML

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

* Primární cíl studie

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

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

Myeloablativní přípravné režimy

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

* Primární cíl studie

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

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

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

Vorikonazol byl zkoumán jako sekundární profylaxe v otevřené, nesrovnávací, multicentrické studii dospělých příjemců alogenní HSCT s předchozí prokázanou nebo pravděpodobnou IMI. Primárním

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

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

Délka léčby

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

Pediatrická populace

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

Klinické studie zkoumající QTc interval

Ke zhodnocení efektu na QTc interval zdravých dobrovolníků, byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná, zkřížená studie jednorázového podání třech perorálních dávek vorikonazolu a ketokonazolu. Placebu přízpusobené 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 ≥ 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 i.v. Při použití doporučených režimů nasycovacích intravenózních nebo perorálních dávek se plazmatických koncentrací blízkých ustálenému stavu dosáhne během prvních 24 hodin od podání dávky. Bez nasycovací dávky dochází k

hromadění při podávání dávky dvakrát denně, přičemž ustáleného stavu plazmatických koncentrací vorikonazolu se u většiny jedinců dosáhne 6. dne.

Absorpce

Po perorálním podání se vorikonazol rychle a téměř úplně absorbuje, přičemž maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) 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 použití ze soucitu prokázaly zjizitelné koncentrace vorikonazolu u všech těchto pacientů.

Biotransformace

In vitro studie ukázaly, že vorikonazol se biotransformuje 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 4x vyšší než u jejich homozygotních protějšků s extenzivním metabolismem. Jedinci, kteří jsou heterozygotní extenzivní metabolizéři, vykazují v průměru dvakrát vyšší expozici vorikonazolu než, jejich homozygotní protějšky s extenzivním metabolismem.

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

Eliminace

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

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

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

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Pohlaví

Ve studiích 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 jedinci

Ve studii s opakovanými perorálními dávkami byla u zdravých starších mužů (≥ 65 let) hodnota C_{\max} o 61% a hodnota AUC_{τ} o 86% vyšší než u zdravých mladých mužů (18-45 let). Žádné významné rozdíly v hodnotách C_{\max} a AUC_{τ} nebyly pozorovány mezi zdravými staršími ženami (≥ 65 let) a zdravými mladými ženami (18-45 let).

V terapeutických studiích se neprováděly žádné úpravy dávek na základě věku. Byl pozorován vztah mezi plazmatickými koncentracemi a věkem. Profil bezpečnosti vorikonazolu mladých a starších pacientů byl podobný a proto nejsou u starších jedinců nutné žádné úpravy dávek. (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Doporučené dávky u dětí a dospívajících pacientů jsou založeny na populační farmakokinetické analýze údajů získaných od 112 imunokomprimovaných dětských pacientů ve věku 2 až <12 let a 26 imunokomprimovaných 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 jedné farmakokinetické studii s dospívajícími. U dětských pacientů byla v porovnání s dospělými pozorována větší variabilita mezi subjekty.

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

Vyšší intravenózní udržovací dávka u dětských pacientů v porovnání s dospělými odráží vyšší eliminační kapacitu u dětských pacientů díky většímu poměru velikosti jater k velikosti celého těla. Perorální biologická dostupnost může být omezená u dětských pacientů s malabsorbci a velmi nízkou tělesnou hmotností vzhledem k věku. V těchto případech je doporučeno intravenózní podání vorikonazolu.

Systémová expozice vorikonazolu u většiny dospívajících pacientů byly srovnatelné s expozicemi u dospělých používajících 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 by 12 až 14letí dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg měli používat dětské dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou až těžkou dysfunkcí ledvin (koncentrace kreatininu v séru $>2,5$ mg/dl), dochází k hromadění intravenózního vehikula SBECD (viz body 4.2 a 4.4.).

Porucha funkce jater

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

V reprodukčních studiích bylo zjištěno, že vorikonazol je teratogenní u potkanů a embryotoxický u králíků při systémových expozicích rovnajících se hodnotám dosažených u lidí při podávání terapeutických dávek. Ve studii prenatálního a postnatálního 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 snižoval perinatální přežívání mláďat. Účinky na porod jsou pravděpodobně zprostředkovávány druhově specifickými mechanismy, včetně snížení hladin estradiolu, a jsou ve shodě s účinky pozorovanými u jiných azolových antimykotik. Podávání vorikonazolu nevyvolalo žádnou poruchu fertility samic nebo samců potkanů při expozicích podobných hodnotám dosaženým u lidí při podávání terapeutických dávek.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Po ukončení infuze přípravku Vorikonazole Hikma může být do stejné infuzní linky podán jiný intravenózní přípravek.

Krevní deriváty a krátkodobá infuze koncentrovaných elektrolytových roztoků

Elektrolytové poruchy jako je hypokalemie, hypomagnesemie a hypokalcemie musí být korigovány před zahájením léčby vorikonazolem (viz body 4.2 a 4.4). Přípravek Voriconazole Hikma nesmí být

podán současně s jinými krevními deriváty nebo krátkodobou infuzí koncentrovanými elektrolytovými roztoky, ani když obě infuze probíhají oddělenými infuzními linkami.

Celková parenterální výživa

Celková parenterální výživa nemusí být přerušena, je-li předepsána spolu s přípravkem Voriconazole Hikma, ale musí být aplikována zvláštní infuzní linkou. Je-li aplikována vícecestným katétrem, musí být podána za použití jiného portu, než je použit pro infuzi přípravku Voriconazole Hikma. Přípravek Voriconazole Hikma nesmí být naředěn 4,2% roztokem bikarbonátu sodného pro infuzi. Kompatibilita v jiných koncentracích není známa.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 36 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C pro rekonstituovaný roztok.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku na infuzi byla prokázána na dobu 36 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následující 3 hodiny při pokojové teplotě.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchování po rekonstituci tohoto léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30ml injekční lahvičky z čirého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a uzavřená hliníkovým odtrhávacím uzávěrem s matným červeným plastovým krytem. Balení po 1 nebo 5 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Prášek se rekonstruuje buď v 19 ml vody na injekci nebo v 19 ml roztoku chloridu sodného na injekci 9 mg/ml (0,9%) za vzniku extrahovatelného objemu 20 ml čirého koncentrátu obsahujícího vorikonazol o koncentraci 10 mg/ml. Doporučuje se používat standardní 20ml (neautomatické)

stříkačky, aby se zajistil výdej přesného množství (19,0 ml) vody na injekci nebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Po rekonstituci 19 ml vody na injekci nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) vznikne čirý roztok.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý nespotřebovaný roztok je nutno znehodnotit; lze použít pouze průzračné roztoky bez částic.

Pro podání se požadovaný objem rekonstituovaného koncentrátu přidá k doporučenému kompatibilnímu infuznímu roztoku (podrobnosti viz dále), aby vznikl výsledný roztok přípravku vorikonazolu obsahující 0,5-5 mg/ml.

Požadované objemy koncentrátu Voriconazole Hikma 10 mg/ml

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

Rekonstituovaný roztok lze naředit za použití:

Chlorid sodný 9 mg/ml (0.9%) roztok na injekci
Intravenózní infuze složeného roztoku mléčnanu sodného
Intravenózní infuze 5% glukózy a Ringerova roztoku s laktátem
Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,45% chloridu sodného
Intravenózní infuze 5% glukózy
Intravenózní infuze 5% glukózy v 20 mekv chloridu draselného
Intravenózní infuze 0,45% chloridu sodného
Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,9% chloridu sodného

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1004/001 1 injekční lahvička
EU/1/15/1004/002 5 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27 květen 2015
Datum poslední obnovy:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/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. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Itálie

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Velká Británie

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgie

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 léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a 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 (MAH) 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 význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Další opatření k minimalizaci rizik

- Brožura otázek a odpovědí pro zdravotníky týkající se fototoxicity, SCC a jaterní toxicity, která:

- informuje zdravotníky o rizicích fototoxicity, kožního SCC a jaterní toxicity spojených s používáním vorikonazolu,
- poskytuje zdravotníkům současná doporučení k monitorování a řízení těchto rizik,
- upozorňuje zdravotníky na použití kontrolního seznamu pro zdravotníky a informační karty pro pacienta a jak získat jejich další kopie.

Kontrolní seznam pro zdravotníky týkající se fototoxicity, SCC a jaterní toxicity, který:

- upozorňuje zdravotníky na rizika fototoxicity, kožního SCC a jaterní toxicity hlášená při používání vorikonazolu,
 - poskytuje zdravotníkům současná doporučení k monitorování a řízení těchto rizik,
 - připomíná zdravotníkům, aby s pacientem/ošetřovatelem prodiskutovali rizika fototoxicity/kožního SCC a jaterní toxicity, na co se zaměřit a kdy vyhledat okamžitou pomoc,
 - připomíná zdravotníkům, aby pacientovi poskytli informační kartu pro pacienta.
- Informační karta pro pacienta týkající se fototoxicity a SCC, která:
 - upozorňuje pacienty na riziko fototoxicity a kožního SCC,
 - 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) 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

Krabička na 1 (nebo 5) injekčních lahviček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voriconazole Hikma 200 mg prášek pro infuzní roztok
voriconazolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje voriconazolum 200 mg.
Po rekonstituci obsahuje jeden mililitr voriconazolum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sodná sůl sulfobutoxybetadexu (SBECD). Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze intravenózní podání
Před použitím rekonstituujte a nařed'te.
Injekční lahvička pouze k jednorázovému použití

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

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. BATCH NUMBER

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Nálepka na injekční lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voriconazole Hikma 200 mg prášek pro infuzní roztok
voriconazolum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Rekonstituujte a nařed'te před použitím – viz příbalová informace.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Voriconazole Hikma 200 mg prášek pro infuzní roztok voriconazolium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, 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 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 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 Hikma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Voriconazole Hikma používat
3. Jak se přípravek Voriconazole Hikma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Voriconazole Hikma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

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

Přípravek Voriconazole Hikma obsahuje léčivou látku vorikonazol. Přípravek Voriconazole Hikma je antimykotický (protiplísňový) léčivý přípravek. Působí tak, že usmrcuje houby vyvolávající infekce nebo zastavuje jejich růst.

Používá se k léčbě pacientů (dospělých a dětí starších 2 let) s:

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

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

Prevence mykotických infekcí u vysoce rizikových příjemců transplantátu kostní dřeně.

Tento lék lze používat pouze pod dohledem lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Voriconazole Hikma používat

Nepoužívejte přípravek Voriconazole Hikma:

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku vorikonazol nebo na sodnou sůl sulfobutoxybetadexu (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 předpisu, nebo rostlinné přípravky.

Během léčby přípravkem Voriconazole Hikma však nesmíte užívat léky obsahující tyto léčivé látky:

- Terfenadin (používaný při alergiích)
- Astemizol (používaný při alergiích)
- Cisaprid (používaný při zažívacích potížích)
- Pimozid (používaný při léčbě duševních chorob)
- Chinidin (používaný při nepravidelném srdečním rytmu)
- 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)

Upozornění a opatření

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

- Jste měl(a) alergickou reakci na jiné azoly.
- Trpíte nebo jste trpěl() onemocněním jater. Pokud máte onemocnění jater, lékař Vám může předepsat nižší dávky přípravku Voriconazole Hikma. Během léčby přípravkem Voriconazole Hikma 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 zcela vyhněte slunečnímu záření. Je důležité zakrýt pokožku v místech vystavených slunci a používat sluneční 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 Hikma:

- 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 onemocnění kůže, Váš lékař Vám může doporučit návštěvu dermatologa, který rozhodne, zda je důležitá Vaše pravidelná kontrola. Existuje malá pravděpodobnost, že by se u Vás mohla při dlouhodobém používání přípravku Voriconazole Hikma rozvinout rakovina kůže.

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Voriconazole Hikma

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) nebo které možná budete užívat včetně těch, které lze získat bez předpisu.

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

Informujte svého lékaře o tom, že používáte následující přípravek, protože pokud je to možné, je třeba se vyvarovat současné léčbě s přípravkem Voriconazole Hikma:

- Ritonavir (používaný k léčbě HIV) v dávce 100 mg 2x denně.

Jestliže již užíváte některý z následujících léků, sdělte to svému lékaři, protože pokud to lze, je třeba zabránit souběžné léčbě s přípravkem Voriconazole Hikma a 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 Hikma 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 Hikma stále mají požadovaný účinek:

- Warfarin a jiná antikoagulantia (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 cukrovce)
- Statiny (např. atorvastatin, simvastatin) (používané ke snížení hladiny cholesterolu)
- Benzodiazepiny (např. midazolam, triazolam)(používané při těžké nespavosti a stresu)
- Omeprazol (používaný při léčbě žaludečních vředů)
- Perorální antikoncepční přípravky (používáte-li Voriconazole Hikma souběžně s perorálními antikoncepčními přípravky, můžete zaznamenat nežádoucí účinky, jako je pocit na zvracení a menstruační poruchy)
- Vinka alkaloidy (např. vinkristin a vinblastin; používané při léčbě rakoviny)
- 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 efavirenu NESMĚJÍ BÝT užívány současně s přípravkem Voriconazole Hikma)
- Methadon (užívaný k léčbě závislosti na heroinu)
- Alfentanil a fentanyl a jiné rychle účinkující opiáty jako je sufentanil (léky proti bolesti užívané při chirurgických výkonech)
- Oxykodon a jiné dlouhodobě účinkující opiáty, jako je hydrokodon (užívaný při mírné až silné bolesti)
- Nesteroidní antirevmatika (např. ibuprofen, diklofenak), (používané k léčbě bolesti a zánětu)
- Flukonazol (používaný při mykotických infekcích)
- Everolimus (používaný k léčbě pokročilé rakoviny ledvin a u transplantovaných pacientů)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Voriconazole Hikma může způsobit rozmazané vidění nebo nepříjemnou citlivost na světlo. V takovém případě neřidte ani neobsluhujte žádné stroje. Pokud u sebe zpozorujete tyto příznaky, sdělte to svému lékaři.

Přípravek **Voriconazole Hikma obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 217,6 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvička. To odpovídá 10,9% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek **Voriconazole Hikma** používá

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

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

Podle Vašeho stavu Vám lékař může dávku změnit.

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

	Intravenózní
Dávka pro prvních 24 hodin (nasyčovací dávka)	6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin
Dávka po prvních 24 hodinách (udržovací dávka)	4 mg/kg 2x denně

Podle Vaší odpovědi na léčbu může Váš lékař dávku snížit na 3 mg/kg 2x denně.

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

Použití u dětí a dospívajících

Doporučená dávka pro děti a dospívající je následující:

	Intravenózní	
	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 (nasyčovací dávka)	9 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin	6 mg/kg každých 12 hodin po dobu prvních 24 hodin
Dávka po prvních 24 hodinách (udržovací dávka)	8 mg/kg 2x denně	4 mg/kg 2x denně

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

Přípravek Voriconazole Hikma prášek pro infuzní roztok rozpustí a naředí na správnou koncentraci nemocniční lékárník nebo zdravotní sestra (Další informace na konci tohoto textu).

Přípravek Vám bude aplikován v podobě intravenózní infuze (do žíly) maximální rychlostí 3 mg/kg za hodinu po dobu 1-3 hodin.

Jestliže Vy nebo Vaše dítě používáte přípravek Voriconazole Hikma k prevenci mykotických infekcí, může Váš lékař podávání přípravku Voriconazole Hikma ukončit, pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte rozvinou nežádoucí účinky související s léčbou.

Jestliže jste zapomněl(a) používat přípravek Voriconazole Hikma

Protože budete tento lék dostávat pod lékařským dohledem, není pravděpodobné, že by došlo k vynechání dávky. Pokud se však domníváte, že byla dávka vynechána, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Voriconazole Hikma

Léčba přípravkem Voriconazole Hikma bude pokračovat tak dlouho, jak určí lékař, nicméně délka trvání léčby vorikonazolem nemá trvat déle než 6 měsíců.

Pacienti s oslabeným imunitním systémem nebo s obtížně zvládnutelnými infekcemi vyžadují prodlouženou léčbu, aby se zabránilo opakování infekce. Jakmile se Váš zdravotní stav zlepší, můžete být převedeni z intravenózní infuze na tablety.

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

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání 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 vyžadat si lékařskou péči.

Závažné nežádoucí účinky – Přerušete používání přípravku Voriconazole Hikma a okamžitě vyhledejte lékaře

- Vyrážka
- Žloutenka; změny v krevních testech jaterní funkce
- Zánět slinivky břišní, který se může projevit silnou bolestí břicha

Další nežádoucí účinky

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

- Postižení 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 jasu, výpadky částí zorného pole, tečky před očima)
- Horečka
- Vyrážka
- Pocit na zvracení, zvracení, průjem
- Bolesti hlavy
- Otoky končetin
- Bolesti žaludku
- Potíže s dýcháním
- Zvýšená hladina jaterních enzymů

Častě vyskytující se až u 1 10 pacientů:

- Zánět zažívacího ústrojí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět dásní, zimnice, slabost
- Snížený počet některých typů (někdy závažných) červených krvinek (někdy ve spojitosti s imunitou) a/nebo bílých krvinek (někdy s horečkou), snížený počet buněk zvaných krevní destičky, které napomáhají srážení krve
- Nízká hladina krevního cukru, nízká hladina draslíku v krvi, nízká hladina sodíku v krvi
- Úzkost, deprese, zmatenost, neklid, nespavost, halucinace
- Záchvaty, třes nebo nekontrolované pohyby svalů, brnění nebo neobvyklé pocity na kůži, zvýšené svalové napětí, ospalost, závratě
- Krvácení v oku

- Změny srdečního rytmu včetně velmi rychlého srdečního tepu, velmi pomalého srdečního tepu, mdloby
- Nízký krevní tlak, zánět žil (který může být spojen s tvorbou krevní sraženiny)
- Akutní potíže s dýcháním, bolesti na hrudi, otok obličeje (úst, rtů a kolem očí), hromadění tekutiny v plicích
- Zácpa, porucha trávení, zánět rtů
- Žloutenka, zánět jater a poškození jater
- Kožní vyrážky, které mohou vést k silné tvorbě puchýřků a olupování kůže charakterizované plochou, červenou oblastí na kůži pokrytou malými slévajícími se hrbolky, zarudlá kůže
- Svědění
- Vypadávání vlasů
- Bolesti zad
- Selhání ledvin, krev v moči, změny výsledků testů funkce ledvin

Méně časté vyskytující se až u 1 ze 100 pacientů:

- Příznaky podobné chřipce, podráždění a zánět zažívacího ústrojí vedoucí k průjmu souvisejícímu s používáním antibiotik, zánět lymfatických cév
- Zánět pobříšnice, která vystylá vnitřní stranu břišní dutiny a kryje břišní orgány
- Zvětšené mízní žlázy (někdy bolestivé), selhání kostní dřeně, zvýšený počet eozinofilů
- Pokles funkce nadledvinek, nedostatečná činnost štítné žlázy
- Neobvyklá funkce mozku, příznaky podobné Parkinsonově chorobě, poškození nervů projevující se necitlivostí, bolestí, brněním nebo pálením rukou či chodidel
- Potíže s rovnováhou či koordinací
- Otok mozku
- Dvojitě vidění, závažné postižení očí zahrnující: bolest a zánět očí a očních víček, abnormální pohyb očí, poškození zrakového nervu vedoucí k postižení zraku, otok v místě slepé skvrny
- Snížená citlivost na dotek
- Poruchy chuti
- Potíže se sluchem, ušní šelest, závrať
- Zánět určitých vnitřních orgánů – slinivky břišní a dvanáctníku, otok a zánět jazyka
- Zvětšení jater, selhání jater, onemocnění žlučníku, žlučové kameny
- Zánět kloubů, zánět podkožních žil (který může být spojen s tvorbou krevní sraženiny)
- Zánět ledvin, bílkoviny v moči, poškození ledvin
- Velmi rychlý srdeční tep nebo vynechání srdečního tepu, někdy s nepravidelnými elektrickými impulzy
- Neobvyklé záznamy na EKG
- Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi
- Alergické kožní reakce (někdy závažné) zahrnující život ohrožující stav kůže vedoucí k tvorbě bolestivých puchýřů a poranění kůže sliznic, zejména v ústech, zánět kůže, kopřivku, spálení kůže nebo závažné kožní reakce po vystavení slunečnímu záření, zčervenání a podráždění kůže, červené nebo fialové zbarvení kůže, které může být způsobeno sníženým počtem krevních destiček, ekzém
- Reakce v místě infuze
- Alergická reakce nebo přehnaná imunitní reakce

Vzácné nežádoucí účinky (vyskytující se až u 1 z 1000 pacientů) jsou:

- Nadměrná činnost štítné žlázy
- Zhoršení funkce mozku, které je závažnou komplikací jaterního onemocnění
- Ztráta většiny vláken v očním nervu, zakalení rohovky, mimovolní pohyb očí
- Bulózní fotosenzitivní reakce
- Porucha, při níž imunitní systém organismu napadá část periferního nervového systému
- Problémy se srdečním rytmem nebo s vedením impulzů (někdy život ohrožující)
- Život ohrožující alergická reakce
- Porucha srážlivosti krve
- Alergické kožní reakce (někdy závažné), zahrnující rychlý vznik otoku (edému) kůže, podkožní tkáň, sliznice a podslizničních tkání, svědivá nebo bolestivá místa ztluštělá, červená 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 ztlustělá a zrohovatělá

Nežádoucí účinky s neznámou četností výskytu

- pihy a pigmentové skvrny

Další významné nežádoucí účinky, jejichž četnost není známa, avšak oznamte je ihned oznámit svému lékaři:

- Rakovina kůže
- Zánět tkáně obklopující kost
- Červené, šupinaté, kulaté fleky na kůži, které mohou být příznakem autoimunitního onemocnění zvaného kožní lupus erythematoses

Reakce během podávání infuze přípravku Voriconazole Hikma byly méně časté (zahrnovaly návaly horka, horečku, pocení, bušení srdce a pocit krátkého dechu). Pokud se tyto příznaky vyskytnou, Váš lékař může infuzi zastavit.

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

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

K popálení kůže nebo závažným kožním reakcím po vystavení slunečnímu záření došlo častěji u dětí. Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte rozvinou kožní poruchy, může Váš lékař poslat k dermatologovi, který může po konzultaci rozhodnout, že je pro Vás či Vaše dítě důležité docházet na pravidelné kontroly. 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, 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 Hikma uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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 Hikma obsahuje

- Léčivou látkou je voriconazolum, jedna injekční lahvička obsahuje voriconazolum 200 mg odpovídající koncentraci roztoku 10 mg/ml, připravenému rozpuštěním podle pokynů nemocničním lékárníkem nebo zdravotní sestrou.
- Pomocnou látkou je sodná sůl sulfobutoxybetadexu.

Jak přípravek Voriconazole Hikma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Voriconazole Hikma je bílý až krémově bílý lyofilizovaný koláč.

Voriconazole Hikma je dodáván v balení po 1 nebo 5 injekčních skleněných lahvičkách jako prášek pro infuzní roztok. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalsko

Výrobce

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Itálie

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ Velká Británie

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgie

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

AT / BE / DE / NL

Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT

Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

BG / CY / CZ / DK / EE / ES / EL / FI / HR / HU / IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK

Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR

Laboratoires Delbert
Tel.: +331 46 99 68 20

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 05/2020.

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

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře nebo zdravotnický personál:

Ředění a rozpouštění

Přípravek Voriconazole Hikma prášek pro infuzní roztok je nutno nejdříve rozpustit buď v 19 ml vody na injekci nebo v 19 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekci, aby se získal extrahovatelný objem 20 ml čirého koncentrátu obsahujícího vorikonazolu o koncentraci 10 mg/ml.

Doporučuje se používat standardní 20 ml (neautomatické) stříkačky, aby se zajistil výdej přesného množství (19,0 ml) vody na injekci nebo 19 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekci.

Po rozpouštění v 19 ml vody na injekci nebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) roztoku na injekci vznikne čirý roztok.

Požadovaný objem rekonstituovaného koncentrátu se pak přidá k doporučenému kompatibilnímu infuznímu roztoku, tak se získá výsledný roztok přípravek Voriconazole Hikma obsahující 0,5 až 5 mg/ml vorikonazolu.

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití a veškerý nespotřebovaný roztok je nutno znehodnotit; lze použít pouze čiré roztoky bez částic.

Není určen k injekčnímu podávání ve formě bolusu.

Před použitím tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem

Požadovaný objem 10 mg/ml koncentrátu přípravku Voriconazole Hikma

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

100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-
-----	-------------	-------------	-------------	---	---

Přípravek Voriconazole Hikma je lyofilizovaný sterilní přípravek bez konzervantů pro jednorázovou dávku.

Stabilita po rekonstituci:

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána po dobu 36 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Stabilita po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku na infuzi byla prokázána po dobu 36 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a následně 3 hodiny při pokojové teplotě.

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

Kompatibilní infuzní roztoky:

Rekonstituovaný roztok lze naředit pomocí:

- Chlorid sodný 9 mg/ml (0.9%) roztok na injekci
- Intravenózní infuze složeného roztoku mléčnanu sodného
- Intravenózní infuze 5% glukózy a Ringerova roztoku s laktátem
- Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,45% chloridu sodného
- Intravenózní infuze 5% glukózy
- Intravenózní infuze 5% glukózy v 20 mekv chloridu draselného
- Intravenózní infuze 0,45% chloridu sodného
- Intravenózní infuze 5% glukózy a 0,9% chloridu sodného

Kompatibilita přípravku Voriconazole Hikma s jinými rozpouštědly než těmi, která jsou uvedena výše (nebo dále bod „Inkompatibility“), není známá.

Inkompatibility:

Přípravek Voriconazole Hikma se nesmí aplikovat stejnou infuzí ani kanylou souběžně s jinými intravenózními přípravky, včetně parenterální výživy (např. Aminofusin 10% Plus).

Infuze krevních derivátů se nesmí provádět současně s infuzí přípravku Voriconazole Hikma.

Infuze parenterální výživy může probíhat souběžně s infuzí přípravku Voriconazole Hikma, ale ne stejnou infuzí nebo kanylou.

Voriconazole Hikma se nesmí ředit 4,2% roztokem bikarbonátu sodného pro infuzi.