

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 50 mg filmom obalené tablety

VFEND 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 alebo 200 mg vorikonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom

VFEND 50 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 63,42 mg monohydrátu laktózy.

VFEND 200 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 253,675 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

VFEND 50 mg filmom obalené tablety

Biela až takmer biela okrúhla tableta s vyrazeným nápisom “Pfizer“ na jednej strane a “VOR50“ na opačnej strane (tablety).

VFEND 200 mg filmom obalené tablety

Biela až takmer biela tableta v tvare kapsuly s vyrazeným nápisom “Pfizer“ na jednej strane a “VOR200“ na opačnej strane (tablety).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VFEND je širokospektrálne triazolové antimykotikum s nasledujúcimi indikáciami u dospelých a detí vo veku od 2 rokov:

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

Liečba flukonazol–rezistentných závažných invazívnych kandidóz (vrátane *C. krusei*).

Liečba závažných mykóz vyvolaných rodmi *Scedosporium spp.* a *Fusarium spp.*

VFEND je primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia, sa majú monitorovať

a upraviť, ak je to potrebné, pred začatím a počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.4).

VFEND je tiež dostupný ako 200 mg prášok na infúzny roztok a 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu.

Liečba

Dospelí

Liečba sa musí začať nasycovacou dávkou buď intravenóznym alebo perorálnym liekom VFEND, aby sa prvý deň dosiahli plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu. Vysoká biologická dostupnosť (96 %; pozri časť 5.2) po perorálnom podaní umožňuje, v prípade, že to klinický stav dovoľí, prechod z intravenózneho aplikácie na perorálnu.

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

*To sa tiež vzťahuje na pacientov vo veku 15 rokov a starších

Dĺžka trvania liečby

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

Úprava dávky (Dospelí)

Ak pacient nereaguje adekvátne na liečbu, možno udržiavaciu dávku zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnom dávkovaní. U pacientov s hmotnosťou do 40 kg sa môže perorálna dávka zvýšiť na 150 mg dvakrát denne.

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

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

Keďže mladí dospievajúci môžu skôr metabolizovať vorikonazol, podobne ako deti, než ako dospelí, vorikonazol sa musí u nich dávkovať ako u detí.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

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

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

dospievajúcich vo veku 12 až < 17 rokov.

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

Tieto odporúčania pre perorálnu dávku u detí sú založené na štúdiách, v ktorých sa vorikonazol podával ako prášok na perorálnu suspenziu. Bioekvivalencia medzi práškom na perorálnu suspenziu a tabletami sa u pediatrickej populácie neštudovala. Ak zoberieme do úvahy predpokladanú obmedzenú dobu gastroenterálnej pasáže u pediatrických pacientov, môže sa absorpcia tabliet u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi líšiť. Preto sa odporúča u detí vo veku 2 až < 12 rokov používať perorálnu suspenziu.

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

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

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

Ak je odpoveď pacienta na liečbu nedostatočná, dávka sa môže zvýšiť v prírastkoch o 1 mg/kg (alebo v prírastkoch o 50 mg, ak sa na začiatku použila maximálna perorálna dávka 350 mg). Ak pacient nie je schopný liečbu tolerovať, znížte dávku v úbytkoch o 1 mg/kg (alebo v úbytkoch o 50 mg, ak sa na začiatku použila maximálna perorálna dávka 350 mg).

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

Profylaxia u dospelých a detí

S profylaxiou sa má začať v deň transplantácie a môže sa podávať až do 100 dní. Profylaxia má byť čo najkratšia v závislosti od rizika vzniku invazívnej mykotickej infekcie (IFI; invasive fungal infection) definovanej neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou štepu proti príjemcovi (GvHD; graft versus host disease) sa s profylaxiou môže pokračovať až do 180 dní po transplantácii (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaný režim dávkovania pri profylaxii je rovnaký ako pri liečbe v príslušných vekových skupinách. Pozri tabuľky s liečbou vyššie.

Dĺžka trvania profylaxie

Bezpečnosť a účinnosť užívania vorikonazolu viac ako 180 dní sa v klinických skúšaniach dostatočne neskúmali.

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

Nasledujúce pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

V prípade nedostatočnej účinnosti alebo nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa pri použití v profylaxii neodporúčajú úpravy dávky. V prípade nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa musí zvážiť vysadenie vorikonazolu a použitie alternatívnych antimykotík (pozri časti 4.4 a 4.8).

Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

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

Pokiaľ je to možné, kombinácii vorikonazolu s rifabutínom sa má vyhýbať. Ak je však kombinácia jednoznačne potrebná, udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť z 200 mg na 350 mg perorálne dvakrát denne (z 100 mg na 200 mg perorálne dvakrát denne u pacientov do 40 kg), pozri časti 4.4 a 4.5.

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

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

Odporúča sa dodržať štandardný dávkovací režim so zachovaním nasycovacej dávky, ale udržiavaciu dávku vorikonazolu u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou (Child-Pugh A a B) treba znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

Vorikonazol sa neštudoval u pacientov s ťažkou chronickou cirhózou pečene (Child-Pugh C).

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania VFENDU u pacientov s abnormálnymi funkčnými testami pečene (aspartát transamináza [AST], alanín transamináza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými funkčnými testami pečene a klinickými znakmi poškodenia pečene, ako je žltacka, preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene treba dôkladne sledovať na liekovú toxicitu (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť VFENDU u detí vo veku do 2 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, nie je však možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety VFEND sa majú užívať aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo jednu hodinu po jedle.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

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

Kardiovaskulárny systém

Vorikonazol bol spájaný s predĺžením QTc intervalu. U pacientov liečených vorikonazolom, u ktorých boli prítomné rizikové faktory, ako napr. kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a súbežne boli liečení liekmi, ktoré k týmto stavom mohli prispieť, sa vyskytli zriedkavé prípady poruchy rytmu charakteru *torsades de pointes*. Vorikonazol sa musí opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko arytmií, ako sú:

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

Hepatotoxicita

V klinických skúšaní sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažnejších pečeneých reakcií (vrátane hepatitídy, cholestázy a fulminantného zlyhania pečene vrátane úmrtí pacientov). Prípady pečeneých reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov s ťažkým základným ochorením (prevažne hematologické malignity). Prechodné pečeneé reakcie, vrátane hepatitídy a žltacky, sa vyskytli u pacientov bez ďalších identifikovateľných rizikových faktorov. Porucha pečene bola po prerušení liečby zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie pečene

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

Ak sa výrazne zvýšia hodnoty funkčných testov pečene, liečba VFENDOM sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

Sledovanie funkcie pečene sa musí vykonávať u detí aj u dospelých.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Fototoxicita

Užívanie VFENDU je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfyriou. Existuje potenciálne zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom používaní s látkami vyvolávajúcimi fotosenzitivitu (napr. metotrexát atď.). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby VFENDOM vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF; sun protection factor).

- Skvamózny bunkový karcinóm kože (SCC; squamous cell carcinoma of the skin)

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

- Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR; severe cutaneous adverse reactions) zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky musí byť pacient dôkladne sledovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba VFENDOM ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

U pacientov dostávajúcich azoly vrátane vorikonazolu boli hlásené reverzibilné prípady insuficiencie nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly so súbežne podávanými kortikosteroidmi alebo bez nich bola hlásená insuficiencia nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly bez kortikosteroidov je insuficiencia nadobličiek spojená s priamou inhibíciou steroidogenézy azolmi. U pacientov užívajúcich kortikosteroidy môže s vorikonazolom súvisiaca CYP3A4 inhibícia ich metabolizmu viesť k nadmernému množstvu kortikosteroidov a supresii nadobličiek (pozri časť 4.5). U pacientov

dostávajúcich vorikonazol súbežne s kortikosteroidmi bol tiež hlásený Cushingov syndróm s následnou insuficienciou nadobličiek alebo bez nej.

Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas aj po ukončení liečby vorikonazolom dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky a prejavy Cushingovho syndrómu alebo insuficiencie nadobličiek.

Dlhodobá liečba

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

V súvislosti s dlhodobou liečbou VFENDOM bol hlásený skvamózny bunkový karcinóm kože (SCC) (vrátane kutáneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) (pozri časť 4.8).

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalické fosfatázy boli hlásené u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby VFENDOM po konzultácii s viacerými lekármi (pozri časť 4.8).

Nežiaduce reakcie na zrak

Boli hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa prolongovaného videnia, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papiloedému (pozri časť 4.8).

Nežiaduce reakcie na obličky

U ťažko chorých pacientov sa počas liečby VFENDOM pozorovalo akútne zlyhanie obličiek. Pacienti liečení vorikonazolom pravdepodobne súbežne užívali aj nefrotoxické lieky a zároveň trpeli ochoreniami potenciálne vedúcimi ku zníženiu funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie obličiek

Pacientov treba sledovať s cieľom odhaliť vývoj poruchy obličkových funkcií. Sledovanie má zahŕňať posudzovanie laboratórnych parametrov, predovšetkým koncentrácie sérového kreatinínu.

Sledovanie funkcie pankreasu

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších. V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Funkcia pečene sa musí sledovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

- Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane SCC)

Frekvencia výskytu reakcií fototoxicity je vyššia v pediatrickej populácii. Keďže sa hlásil vývoj smerom k SCC, v tejto populácii pacientov sa vyžadujú prísne opatrenia na fotoprotekciu.

U detí, u ktorých sa objavia poškodenia spôsobené vplyvom slnečného žiarenia, ako sú napr. lentigá alebo pehy, sa odporúča vyhýbanie sa slnku a dermatologické sledovanie, dokonca aj po vysadení liečby.

Profylaxia

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

Fenytoín (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Metadón (substrát CYP3A4)

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

Krátkodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Dlhodobó účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

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

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete. Pacientov s diétou s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“). Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 % intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí ($\leftrightarrow$), nižšie ($\downarrow$) alebo vyššie ($\uparrow$) ako interval 80 - 125 %. Hviezdička (*) naznačuje obojsmernú interakciu. AUC_t , AUC_{0-24} a $AUC_{0-\infty}$ predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

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

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Astemizol, cisaprid, pimoizid, chinidín, terfenadín a ivabradín [<i>substráty CYP3A4</i>]	Zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty (zahrňajú okrem iného: fenobarbital, mefobarbital) [<i>silné induktory CYP450</i>]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Efavirenz (nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) [<i>induktor CYP450; CYP3A4 inhibitor a substrát</i>] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	 Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenu 400 mg QD alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).
Námel'ové alkaloidy (zahrňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [<i>substráty CYP3A4</i>]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

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

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

Liek <i>[Mechanizmus interakcie]</i>	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Flukloxacilín <i>[induktor CYP450]</i>	Boli hlásené výrazne znížené koncentrácie vorikonazolu v plazme.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, monitorujte možnú stratu účinku vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.
Glasdegib <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4).
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) <i>[substráty CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Antikoagulanciá Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) <i>[substrát CYP2C9]</i> Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) <i>[substráty CYP2C9 a CYP3A4]</i>	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné. Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci táto interakcia sa neskúmala	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
Ivakaftor <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich reakcií, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Benzodiazepíny [<i>substráty CYP3A4</i>] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, AUC_{0-∞} midazolamu ↑ 3,7- násobne. V nezávislej publikovanej štúdii, C_{max} midazolamu ↑ 3,8-násobne AUC_{0-∞} midazolamu ↑ 10,3- násobne. Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účink, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.

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

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

Liek <i>[Mechanizmus interakcie]</i>	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[substráty CYP2C9]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie sulfonylmočovín a spôsobuje hypoglykémiu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočovín.
Vinka alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) <i>[substráty CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie vinka alkaloidov a vedie k neurotoxícite, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky vinka alkaloidov.
Iné inhibítory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* <i>[substráty a inhibítory CYP3A4]</i>	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibítorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* <i>[substráty CYP3A4, inhibítory alebo induktory CYP450]</i>	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Vplyv efavirenzu na vorikonazol naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Tretinoín <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalciémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Cimetidín (400 mg BID) <i>[nešpecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Digoxín (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor a substrát CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Makrolidové antibiotiká Erytromycín (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> Azitromycín (500 mg QD)	 Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mykofenolová kyselina $AUC_t \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednizolón $C_{max} \uparrow 11 \%$ Prednizolón $AUC_{0-\infty} \uparrow 34 \%$	Žiadna úprava dávky Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C_{max} a $AUC_t \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne údaje o užívaní VFENDU v gravidite nie sú k dispozícii.

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

VFEND sa nesmie užívať počas gravidity, ak prínos pre matku jasne neprevyšuje nad rizikom pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

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

Dojčenie

Exkrécia vorikonazolu do materského mlieka sa neskúmala. Na začiatku liečby VFENDOM sa musí prerušiť dojčenie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Vzhľadom na to, že väčšina klinických štúdií bola otvoreného typu, v nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie zo všetkých príčin a ich frekvencie výskytu získané od 1 873 dospelých pacientov zo združených terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií zoradené podľa triedy orgánových systémov.

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

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov užívajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sínusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		skvamózny bunkový karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*, **			
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza ¹ , pancytopénia, trombocytopénia ² , leukopénia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	anafylaktoidná reakcia	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme (z dostup- ných údajov)
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitovanosť, stav zmätenosti			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	konvulzia, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypoestézia, dysgeúzia	hepatálna encefalopatia, Guillainov- Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	porucha zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakúzia, vertigo, tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, supraventrikulárna tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulár- na blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus	
Poruchy ciev		hypotenzia, flebitída	tromboflebitída, lymfangitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	respiračná tieseň ⁹	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, obstipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gasroenteritída, glositída		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme (z dostup- ných údajov)
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	žltacka, cholestatická žltacka, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopécia, makulopapulárna vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensov-Johnso- nov syndróm ⁸ , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po užití lieku	kožný lupus erythemato- sus*, pehy*, lentigo *
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	artritída, periostitída*,**		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematúria	nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení na trh.

**Frekvenčná kategória je založená na pozorovacej štúdii využívajúcej reálne údaje z praxe zo sekundárnych zdrojov údajov vo Švédsku.

¹ Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

² Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³ Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴ Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵ Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶ Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

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

⁸ Pozri časť 4.4.

⁹ Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

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

¹¹ Zahŕňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia, fotofóbie, chloropsie, chromatopsie, farboslepoty, cyanopsie, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, oscilopsie, fotopsie, scintilačného skotómu, zníženej zrakovej ostrosti, jasnosti, poruchy zrakového poľa, zákal v sklovci a xantopsia) pri vorikonazole boli v klinických skúšaníach veľmi časté. Tieto poruchy zraku boli prechodné a plne reverzibilné, väčšina z nich spontánne odznela v priebehu 60 minút, pričom neboli pozorované žiadne klinicky významné dlhodobé účinky na zrak. S opakovanými dávkami vorikonazolu dochádzalo dokázateľne k zmierneniu ťažkostí. Poruchy zraku boli všeobecne mierne, zriedka viedli k prerušeniu liečby a nezanechávali dlhodobé následky. Poruchy zraku môžu súvisieť s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

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

Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o zrakových nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie

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

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, treba ju dôkladne sledovať a VFEND vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Fotosenzitivita, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza, sa objavila hlavne počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

Funkčné testy pečene

Celková incidencia zvýšenia aminotransferáz $>3 \times \text{ULN}$ (hornej hranice normálnych hodnôt) (nemuseli byť zahrnuté do nežiaducich udalostí) v klinickom programe s vorikonazolom bola 18,0 % (319/1 768) u dospelých pacientov a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí užívali vorikonazol v rámci združených terapeutických a profylaktických štúdií. Výskyt abnormálnych funkčných testov pečene bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych pečenných testov sa normalizovala buď počas liečby bez úpravy dávkovania, alebo po úprave dávkovania vrátane prerušenia liečby.

Počas liečby vorikonazolom dochádzalo k závažným prejavom hepatotoxicity u pacientov s iným závažným základným ochorením. Tieto zahrňovali žltacku, hepatitídu a zlyhanie pečene vedúce k smrti (pozri časť 4.4).

Profylaxia

V otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdii porovnávajúcej vorikonazol a itraconazol ako primárnu profylaxiu u dospelých a dospievajúcich pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI, sa trvalé vysadenie vorikonazolu z dôvodu NÚ hlásilo u 39,3 % jedincov verus 39,6 % jedincov v skupine s itraconazolom. Hepatálne NÚ

vzniknuté počas liečby viedli k trvalému vysadeniu skúšaného lieku u 50 jedincov (21,4 %) liečených vorikonazolom a u 18 jedincov (7,1 %) liečených itraconazolom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí užívali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaníach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku. Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduca udalosť v klinických skúšaníach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečenných enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že u pediatrickej populácie by mohol byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov mladších ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (u ktorých súvislosť s vorikonazolom sa nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšený bilirubín v krvi (1), zvýšené pečenné enzýmy (1), vyrážka (1) a opuch zrakovej papily (1). Po uvedení lieku na trh sa u pediatrických pacientov hlásila pankreatitída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach boli zaznamenané 3 prípady náhodného predávkovania. Všetky sa vyskytli u pediatrických pacientov po intravenóznom podaní päťnásobnej odporúčanej dávky vorikonazolu. Hlásený bol jeden prípad fotofóbie trvajúcej 10 minút.

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotikum na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02A C03

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V 10 terapeutických štúdiách bol medián priemernej a maximálnej plazmatickej koncentrácie u individuálnych jedincov vo všetkých štúdiách 2 425 ng/ml (interkvartilový rozsah 1 193 až 4 380 ng/ml), resp. 3 742 ng/ml (interkvartilový rozsah 2 027 až 6 302 ng/ml).

V terapeutických skúšaníach sa nenašla pozitívna asociácia medzi strednými, maximálnymi alebo

minimálnymi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a jeho účinnosťou a v štúdiách profylaxie sa tento vzťah neskúmal.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

In vitro vorikonazol vykazuje širokospektrálnu antimykotickú aktivitu voči rodu *Candida* (vrátane flukonazol–rezistentnej *C. krusei* a rezistentným kmeňom *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicídnu aktivitu voči všetkým testovaným druhom rodu *Aspergillus*. Navyše vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči mykotickým patogénom vrátane *Scedosporium* alebo *Fusarium*, ktoré majú limitovanú citlivosť na existujúce antimykotiká.

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

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

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

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

Hraničné hodnoty

Mykologické kultivačné vyšetrenie, ako i ďalšie laboratórne vyšetrenia (sérológia, histopatológia) sa musia vykonať pred začiatkom liečby, aby sa mohol identifikovať pôvodca infekcie. Liečba sa môže začať aj pred získaním výsledku kultivácie a ďalších laboratórnych vyšetrení; avšak po ich získaní sa má antiinfekčná liečba upraviť podľa výsledku vyšetrení.

Druhy najčastejšie zapríčiňujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration) nižšie ako 1 mg/l.

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

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i>	Hraničné hodnoty (mg/l) minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration))	
	≤ C (citlivé)	> R (rezistentné)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nedostatočný dôkaz (ND)	ND
<i>Candida krusei</i>	ND	ND
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ND	ND
Hraničné hodnoty nezávislé na druhu <i>Candida</i> ³	ND	ND
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ND ⁵	ND ⁵
Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu ⁶	ND	ND

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

² Hodnoty epidemiologických predelov (Epidemiological cut-off values - ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *C. albicans*.

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

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

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

⁶ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu neboli určené.

Klinické skúsenosti

Úspešná liečba v tejto časti je definovaná ako kompletná alebo čiastočná odpoveď.

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

Vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči rodu *Aspergillus* spp. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii s 277 imunokomprimovanými pacientami liečenými 12 týždňov sa porovnával benefit (účinnosť a prežívanie) vorikonazolu oproti konvenčnej liečbe amfotericínom B na primárnu liečbu akútnej invazívnej aspergilózy. Vorikonazol sa podával intravenózne so začiatočnou dávkou 6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín s následnou udržiavacou dávkou 4 mg/kg každých 12 hodín minimálne počas 7 dní. Potom sa mohlo prejsť na perorálnu liečbu s dávkou 200 mg každých 12 hodín. Stredná dĺžka trvania intravenózne liečby

vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2 – 85 dní). Po intravenózne liečbe vorikonazolom, stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom bola 76 dní (v rozmedzí 2 – 232 dní).

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, znakov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných na začiatku) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežívania pri vorikonazole bol signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný benefit bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušenie liečby z dôvodu toxicity.

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

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

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

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

Časový bod	Vorikonazol (N=248)	Amfotericín B → flukonazol (N=122)
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 týždeň po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 týždňov po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 týždňov po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami *Candida*

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom:

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

Fusarium spp.: sedem (3 s úplnou, 4 s parciálnou odozvou) zo 17 pacientov bolo úspešne liečených vorikonazolom. Z uvedených 7 pacientov mali 3 očné infekciu, 1 sinusovú (dutiny) a 3 diseminovanú infekciu. Ďalší 4 pacienti s fuzariózou mali infekciu vyvolanú niekoľkými patogénmi; 2 z nich sa vyliečili.

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

Primárna profylaxia invazívnych mykotických infekcií – účinnosť u príjemcov HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI

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

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

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

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

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

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

AML

Koncové ukazovatele štúdie	vorikonazol (N = 98)	itrakonazol (N = 109)	rozdiel v podieloch a 95 % interval spoľahlivosti (IS)
Prelomové IFI – 180. deň	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %) **
Úspešnosť v 180. dni*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)**

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

Myeloablatívne prípravné režimy

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

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

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

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

Dokázané alebo pravdepodobné IFI sa objavili u 7,5 % (3/40) pacientov počas prvého roka po HSCT vrátane jednej kandidémie, jednej mykózy vyvolanej rodom *Scedosporium* (v oboch prípadoch išlo o relapsy predchádzajúcej IFI) a jednej zygomykózy. Miera prežitia v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

Vorikonazolom sa liečilo 53 pediatrických pacientov vo veku 2 až <18 rokov v dvoch prospektívnych, otvorených, nekomparatívnych, multicentrických klinických skúšaní. Do jednej štúdie bolo zaradených 31 pacientov s možnou, dokázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou (IA; invasive aspergillosis), z ktorých 14 pacientov malo dokázanú alebo pravdepodobnú IA a boli zahrnutí do MITT (MITT; modified intent-to-treat) analýz účinnosti. Do druhej štúdie bolo zaradených 22 pacientov s invazívnou kandidózou vrátane kandidémie (ICC; invasive candidiasis including candidaemia) a ezofageálnou kandidózou (EC; esophageal candidiasis) vyžadujúcich buď primárnu alebo záchrannú liečbu, z ktorých 17 bolo zahrnutých do MITT analýz účinnosti. U pacientov s IA bol

celkový výskyt globálnej odpovede v 6. týždni 64,3 % (9/14), výskyt globálnej odpovede bol 40 % (2/5) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 77,8 % (7/9) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov. Výskyt globálnej odpovede bol 85,7 % (6/7) v bode EOT, t.j. v bode ukončenia liečby (EOT; end of therapy) u pacientov s ICC a 70 % (7/10) v bode EOT u pacientov s EC. Celkový výskyt odpovede (u pacientov s ICC aj EC) bol 88,9 % (8/9) u pacientov vo veku 2 až < 12 rokov a 62,5 % (5/8) u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov.

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

Placebom kontrolovaná, randomizovaná, jednodávková, skrížená štúdia zameraná na vyhodnotenie vplyvu na QTc interval u zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná s tromi perorálnymi dávkami vorikonazolu a jednou dávkou ketokonazolu. Jednotlivé priemerné maximálne predĺženia QTc v porovnaní s placebom oproti východiskovým hodnotám po 800 mg, 1200 mg a 1600 mg vorikonazolu boli 5,1 ms, 4,8 ms a 8,2 ms a 7,0 ms v prípade 800 mg ketokonazolu. U žiadneho zo skúšaných subjektov v žiadnej skupine neprišlo k predĺženiu QTc intervalu o ≥ 60 ms voči východiskovej hodnote. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zaznamenaný interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetická charakteristika

Farmakokinetika vorikonazolu bola stanovená u zdravých jedincov, špeciálnej populácie a pacientov. Počas perorálneho podávania 200 mg alebo 300 mg dvakrát denne počas 14 dní u pacientov s rizikom aspergilózy (prevažne u pacientov s malignitou lymfatického alebo hematopoetického tkaniva) boli zistené farmakokinetické parametre, t.z. rýchla a takmer úplná absorpcia, akumulácia a nelineárna farmakokinetika, v súlade s hodnotami zistenými u zdravých jedincov.

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí pre extenzívnu distribúciu do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje na 58 %. Vzorky cerebrospinálneho moku od 8 pacientov získané v “compassionate programme” (program umožňujúci poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku) vykazovali detegovateľné množstvo vorikonazolu u všetkých pacientov.

Biotransformácia

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

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

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

Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich značkových metabolitov v plazme. Tieto metabolity majú minimálnu antitykotickú aktivitu a neprispievajú k celkovej účinnosti vorikonazolu.

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Pohlavie

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu mladým zdravým ženám boli hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{τ} o 83 %, resp. o 113 % vyššie než u zdravých mužov (18 – 45 rokov). V rovnakej štúdií sa nezistili významné rozdiely v $C_{\max}$ a AUC_{τ} medzi zdravými staršími mužmi a zdravými staršími ženami (≥ 65 rokov).

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

Staršie osoby

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

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

Pediatrická populácia

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

pacientmi. Väčšia interindividuálna variabilita sa pozorovala u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospeljej populácie naznačovali, že predpokladaná celková expozícia (AUC_t) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg *i.v.* bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po *i.v.* nasycovacej dávke 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po *i.v.* udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli porovnateľné s expozíciami u dospelých po *i.v.* dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne. Predpokladaná celková expozícia u detí po perorálnej udržiavacej dávke 9 mg/kg (maximálne 350 mg) dvakrát denne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne. Intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

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

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

Porucha funkcie obličiek

V klinickej štúdii s jednou perorálnou dávkou (200 mg) u jedincov s normálnou funkciou obličiek a s miernou (klírens kreatinínu 41 – 60 ml/min) až závažnou (klírens kreatinínu < 20 ml/min) poruchou funkcie obličiek nebola farmakokinetika vorikonazolu poruchou funkcie obličiek signifikantne ovplyvnená. Väzba vorikonazolu na plazmatické proteíny bola podobná u pacientov s rôznym stupňom poruchy obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_t o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh A a B) v porovnaní so zdravými jedincami. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

V klinickej štúdii s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_t podobná u pacientov so stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku 100 mg dvakrát denne a u subjektov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne. Farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh C) nie sú k dispozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízkyh koncentráciám pri terapeutických dávkach u ľudí, je podobná ako pri iných antivykutikách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa vorikonazol ukázal ako teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov pri rovnakej systémovej expozícii, aká sa dosiahne u ľudí pri terapeutických dávkach. V pre- a postnatálnych vývojových štúdiách na potkanoch pri expozíciách nižších než u ľudí, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach, vorikonazol predlžoval gestáciu a prvú pôrodnú dobu a bol

príčinou nepravidelného pôrodu s následkami maternálnej mortality a znižoval perinatálne prežívanie mláďat. Účinok na pôrod je pravdepodobne mediovaný druhovošpecifickými mechanizmami zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antimykotikách. Podávanie vorikonazolu nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov a samíc potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
predželatinovaný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
povidón
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
monohydrát laktózy
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister v papierovej škatuľke s 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 alebo 100 filmom obalenými tabletami.

PVC/Al/PVC/PVDC blister v papierovej škatuľke s 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

VFEND 50 mg filmom obalené tablety

EU/1/02/212/001-009

EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg filmom obalené tablety

EU/1/02/212/013-021

EU/1/02/212/037-045

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. februára 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 200 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Po rozpustení každý ml obsahuje 10 mg vorikonazolu. Rekonštituovaný liek vyžaduje pred podaním ďalšie riedenie.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 221 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka obsahuje 3 200 mg cyklodextrínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok: Biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VFEND je širokospektrálne triazolové antimykotikum s nasledujúcimi indikáciami u dospelých a detí vo veku od 2 rokov:

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

Liečba flukonazol–rezistentných závažných invazívnych kandidóz (vrátane *C. krusei*).

Liečba závažných mykóz vyvolaných rodmi *Scedosporium spp.* a *Fusarium spp.*

VFEND je primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagnezémia a hypokalcémia, sa majú monitorovať a upraviť, ak je to potrebné, pred začatím a počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.4).

VFEND sa odporúča podávať rýchlosťou maximálne 3 mg/kg/h počas 1 až 3 hodín.

VFEND je tiež dostupný ako 50 mg a 200 mg filmom obalené tablety a 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu.

Liečba

Dospelí

Liečba sa musí začať nasycovacou dávkou buď intravenóznym alebo perorálnym liekom VFEND, aby sa prvý deň dosiahli plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu. Vysoká biologická dostupnosť (96 %; pozri časť 5.2) po perorálnom podaní umožňuje, v prípade, že to klinický stav dovoľí, prechod z intravenózneho aplikácie na perorálnu.

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

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

*To sa tiež vzťahuje na pacientov vo veku 15 rokov a starších

Dĺžka trvania liečby

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

Úprava dávky (Dospelí)

Ak pacient nie je schopný tolerovať intravenóznou dávkou 4 mg/kg dvakrát denne, znížte dávku na 3 mg/kg dvakrát denne.

Ak je pacientova odpoveď na liečbu nedostatočná, udržiavacia dávka sa môže zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnom podaní. U pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg perorálna dávka sa môže zvýšiť na 150 mg dvakrát denne.

Ak pacient nie je schopný tolerovať liečbu pri tomto zvýšení dávky, znížte perorálnu dávku postupne po 50 mg na udržiavaciu dávku 200 mg dvakrát denne (alebo 100 mg dvakrát denne u pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg).

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

Keďže mladí dospievajúci môžu skôr metabolizovať vorikonazol, podobne ako deti, než ako dospelí, vorikonazol sa musí u nich dávkovať ako u detí.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

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

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

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

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

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

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

Ak je odpoveď pacienta na liečbu nedostatočná, intravenózna dávka sa môže zvýšiť v prírastkoch o 1 mg/kg. Ak pacienti nie je schopný liečbu tolerovať, znížte intravenóznú dávku v úbytkoch o 1 mg/kg.

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

Profylaxia u dospelých a detí

S profylaxiou sa má začať v deň transplantácie a môže sa podávať až do 100 dní. Profylaxia má byť čo najkratšia v závislosti od rizika vzniku invazívnej mykotickej infekcie (IFI; invasive fungal infection) definovanej neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou štepu proti príjemcovi (GvHD; graft versus host disease) sa s profylaxiou môže pokračovať až do 180 dní po transplantácii (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaný režim dávkovania pri profylaxii je rovnaký ako pri liečbe v príslušných vekových skupinách. Pozri tabuľky s liečbou vyššie.

Dĺžka trvania profylaxie

Bezpečnosť a účinnosť užívania vorikonazolu viac ako 180 dní sa v klinických skúšaních dostatočne neskúmali.

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

Nasledujúce pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

V prípade nedostatočnej účinnosti alebo nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa pri použití v profylaxii neodporúčajú úpravy dávky. V prípade nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa musí zvážiť vysadenie vorikonazolu a použitie alternatívnych antimykotík (pozri časti 4.4 a 4.8).

Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

Rifabutin alebo fenytoín sa môžu podávať súbežne s vorikonazolom ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg intravenózne dvakrát denne, pozri časti 4.4 a 4.5.

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

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) dochádza k akumulácii intravenózneho vehikula, SBECD. Vorikonazol by sa mal týmto pacientom podávať v perorálnej forme s výnimkou, keď po posúdení miery rizika a benefitu pre pacienta vychádza intravenózna aplikácia ako prospešnejšia. U týchto pacientov treba dôsledne sledovať hladiny sérového kreatinínu a pri ich vzostupe treba uvažovať o zmene liečby na perorálnu (pozri časť 5.2).

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

Intravenózne vehikulum, SBECD, je hemodialyzované s klírensom 55 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Odporúča sa dodržať štandardný dávkovací režim so zachovaním nasycovacej dávky, ale udržiavaciu dávku vorikonazolu u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou (Child-Pugh A a B) treba znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

Vorikonazol sa neštudoval u pacientov s ťažkou chronickou cirhózou pečene (Child-Pugh C).

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania VFENDU u pacientov s abnormálnymi funkčnými testami pečene (aspartát transamináza [AST], alanín transamináza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými funkčnými testami pečene a klinickými znakmi poškodenia pečene, ako je žltacka, preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene treba dôkladne sledovať na liekovú toxicitu (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť VFENDU u detí vo veku do 2 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, nie je však možné uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Pred podaním vo forme intravenózneho infúzie sa VFEND musí rekonštituovať a nariediť (pozri časť 6.6). Nie je určený na podanie vo forme bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

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

Dĺžka liečby

Intravenózna liečba by nemala trvať dlhšie ako 6 mesiacov (pozri časť 5.3).

Kardiovaskulárny systém

Vorikonazol bol spájaný s predĺžením QTc intervalu. U pacientov liečených vorikonazolom, u ktorých boli prítomné rizikové faktory, ako napr. kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a súbežne boli liečení liekmi, ktoré k týmto stavom mohli prispieť, sa vyskytli zriedkavé prípady poruchy rytmu charakteru torsades de pointes. Vorikonazol sa musí opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko arytmií, ako sú:

- vrodené alebo získané predĺženie QTc intervalu,
- kardiomyopatia, zvlášť keď je prítomné srdcové zlyhávanie,
- sínusová bradykardia,
- prítomné symptomatické arytmie,
- súbežne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval
- poruchy elektrolytov, ako napr. hypokaliémia, hypomagneziémia a hypokalciémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv

jednotlivých dávok vorikonazolu až po štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

Infúziou podmienené reakcie

Infúziou podmienené reakcie, zahrňujúce prevažne začervenanie kože a nauzeu, sa pozorovali počas intravenózneho aplikácie vorikonazolu. Podľa závažnosti symptómov treba zvážiť prerušenie liečby (pozri časť 4.8).

Hepatotoxicita

V klinických skúšaní sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažnejších pečenej reakcií (vrátane hepatitídy, cholestázy a fulminantného zlyhania pečene vrátane úmrtí pacientov). Prípady pečenej reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov s ťažkým základným ochorením (prevažne hematologické malignity). Prechodné pečenej reakcie, vrátane hepatitídy a žltacky, sa vyskytli u pacientov bez ďalších identifikovateľných rizikových faktorov. Porucha pečene bola po prerušení liečby zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie pečene

U pacientov liečených VFENDOM treba dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratorné vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby VFENDOM a minimálne raz týždenne počas prvého mesiaca liečby. Dĺžka liečby má byť čo najkratšia: ak však pokračuje na základe posúdenia pomeru medzi prínosom a rizikom (pozri časť 4.2), frekvenciu monitorovania možno znížiť na raz mesačne, ak nedošlo k zmenám vo funkčných testoch pečene.

Ak sa výrazne zvýšia hodnoty funkčných testov pečene, liečba VFENDOM sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

Sledovanie funkcie pečene sa musí vykonávať u detí aj u dospelých.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Fototoxicita
Užívanie VFENDU je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfýriou. Existuje potenciálne zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom používaní s látkami vyvolávajúcimi fotosenzitivitu (napr. metotrexát atď.). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby VFENDOM vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF; sun protection factor).
- Skvamózny bunkový karcinóm kože (SCC; squamous cell carcinoma of the skin)
U niektorých pacientov s hlásenými fototoxickými reakciami, bol počas liečby hlásený skvamózny bunkový karcinóm kože (vrátane kutáneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby). Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými odborníkmi, má sa zvážiť ukončenie liečby VFENDOM a použitie alternatívnych antimitotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v užívaní VFENDU pokračuje, musí sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnocovanie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígnych lézií. Ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamózny bunkový karcinóm kože, VFEND sa musí vysadiť (pozri nižšie časť pod Dlhodobá liečba)
- Závažné kožné nežiaduce reakcie
Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR; severe cutaneous adverse reactions) zahrňujúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrožujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky musí byť pacient dôsledne sledovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba VFENDOM ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

U pacientov dostávajúcich azoly vrátane vorikonazolu boli hlásené reverzibilné prípady insuficiencie nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly so súbežne podávanými kortikosteroidmi alebo bez nich bola hlásená insuficiencia nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly bez kortikosteroidov je insuficiencia nadobličiek spojená s priamou inhibíciou steroidogenézy azolmi. U pacientov užívajúcich kortikosteroidy môže s vorikonazolom súvisiaca CYP3A4 inhibícia ich metabolizmu viesť k nadmernému množstvu kortikosteroidov a supresii nadobličiek (pozri časť 4.5). U pacientov dostávajúcich vorikonazol súbežne s kortikosteroidmi bol tiež hlásený Cushingov syndróm s následnou insuficienciou nadobličiek alebo bez nej.

Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas aj po ukončení liečby vorikonazolom dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky a prejavy Cushingovho syndrómu alebo insuficiencie nadobličiek.

Dlhodobá liečba

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

V súvislosti s dlhodobou liečbou VFENDOM bol hlásený skvamózny bunkový karcinóm kože (SCC) (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) (pozri časť 4.8).

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalickéj fosfatázy boli hlásené u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby VFENDOM po konzultácii s viacerými lekármi (pozri časť 4.8).

Nežiaduce reakcie na zrak

Boli hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa prolongovaného videnia, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papiloedému (pozri časť 4.8).

Nežiaduce reakcie na obličky

U ťažko chorých pacientov sa počas liečby VFENDOM pozorovalo akútne zlyhanie obličiek. Pacienti liečení vorikonazolom pravdepodobne súbežne užívali aj nefrotoxické lieky a zároveň trpeli ochoreniami potenciálne vedúcimi ku zníženiu funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie obličiek

Pacientov treba sledovať s cieľom odhaliť vývoj poruchy obličkových funkcií. Sledovanie má zahŕňať posudzovanie laboratórnych parametrov, predovšetkým koncentrácie sérového kreatinínu.

Sledovanie funkcie pankreasu

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších. V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Funkcia pečene sa musí sledovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

- Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane SCC)

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

Profylaxia

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

Fenytóin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

Rifabutin (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Metadón (substrát CYP3A4)

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

Krátkodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

Zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobo účinkujúcich opiátov, ktoré majú podobnú štruktúru ako alfentanil a metabolizujú sa pomocou CYP3A4 (napr. sufentanil), sa má zvážiť pri ich

súbežnom podávaní s vorikonazolom (pozri časť 4.5). Keďže pri súbežnom podávaní alfentanilu s vorikonazolom je polčas alfentanilu 4-násobne predĺžený a v nezávislej publikovanej štúdii viedlo súbežné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia sledovania respiračných funkcií).

Dlhodobó účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

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

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje 221 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 11 % WHO maximálneho odporúčaného denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Cyklodextríny

Prášok na infúzny roztok obsahuje cyklodextríny (3 200 mg cyklodextrínov v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 160 mg/ml po rekonštitúcii v 20 ml, pozri časti 2 a 6.1), čo môže mať vplyv na vlastnosti (ako napríklad toxicitu) liečiva a iných liekov. Počas vývoja a hodnotenia bezpečnosti lieku boli zvažované aj bezpečnostné aspekty cyklodextrínov.

Keďže cyklodextríny sa vylučujú obličkami, u pacientov so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou obličiek môže dôjsť ku akumulácii cyklodextrínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“). Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 % intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí ($\leftrightarrow$), nižšie ($\downarrow$) alebo vyššie ($\uparrow$) ako interval 80 - 125 %. Hviezdička (*) naznačuje obojsmernú interakciu. AUC_t , $AUC_{0-\infty}$ predstavuje

plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

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

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Astemizol, cisaprid, pimoqid, chinidín, terfenadín a ivabradín [<i>substráty CYP3A4</i>]	Zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty (zahŕňajú okrem iného: fenobarbital, mefobarbital) [<i>silné induktory CYP450</i>]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Efavirenz (nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy) [<i>induktor CYP450; CYP3A4 inhibítor a substrát</i>] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7 %	 Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenu 400 mg QD alebo vyššími) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Námeľové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [<i>substráty CYP3A4</i>]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námeľových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Rifabutín [<i>silný induktor CYP450</i>] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 350 mg BID)* 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 78 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 32 % Rifabutín C _{max} ↑ 195 % Rifabutín AUC _τ ↑ 331 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 87 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a rifabutínu sa treba vyhýbať, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť na 5 mg/kg intravenózne BID alebo z 200 mg na 350 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2). Pri súbežnom podávaní s vorikonazolom sa odporúča dôkladné sledovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií rifabutínu (napr. uveitída).
Rifampicín (600 mg QD) [<i>silný induktor CYP450</i>]	Vorikonazol C _{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 96 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteázy) [<i>silný induktor CYP450</i> ; <i>inhibitor a substrát CYP3A4</i>] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C _{max} a AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 82 % Ritonavir C _{max} ↓ 25 % Ritonavir AUC _τ ↓ 13 % Vorikonazol C _{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 39 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a vyššie BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa treba vyhýbať, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta odôvodní použitie vorikonazolu.

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Eubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Vorikonazol AUC _{0-∞} ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Tolvaptán [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Venetoklax [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu (pozri časť 4.3). Počas stáleho denného dávkovania venetoklaxu je potrebné znížiť dávku venetoklaxu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností lieku. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 79 % Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktoré by odstránili tento účinok, sa nestanovili. Ak sa vorikonazol používa následne po flukonazole, odporúča sa sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s vorikonazolom.
Fenytoín [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 69 % Fenytoín C _{max} ↑ 67 % Fenytoín AUC _τ ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC _τ ↑ 39 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytoínu sa treba vyhýbať, pokiaľ prínos prevýši riziko. Odporúča sa dôkladné sledovanie plazmatických hladín fenytoínu. Fenytoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 5 mg/kg IV BID alebo z 200 mg na 400 mg perorálne BID (100 mg na 200 mg perorálne BID u pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg) (pozri časť 4.2).

Liek <i>[Mechanizmus interakcie]</i>	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Letermovir <i>[induktor CYP2C9</i> <i>a CYP2C19]</i>	Vorikonazol C _{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
Flukloxacilín <i>[induktor CYP450]</i>	Boli hlásené výrazne znížené koncentrácie vorikonazolu v plazme.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, monitorujte možnú stratu účinku vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.
Glasdegib <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4).
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) <i>[substráty CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Antikoagulanciá Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) <i>[substrát CYP2C9]</i> Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenpropakumon, acenokumarol) <i>[substráty CYP2C9</i> <i>a CYP3A4]</i>	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné. Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci táto interakcia sa neskúmala	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
Ivakaftor <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich reakcií, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Benzodiazepíny [<i>substráty CYP3A4</i>] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, $AUC_{0-\infty}$ midazolamu $\uparrow$ 3,7-násobne V nezávislej publikovanej štúdii, C_{max} midazolamu $\uparrow$ 3,8-násobne $AUC_{0-\infty}$ midazolamu $\uparrow$ 10,3-násobne Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.

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

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

Liek <i>[Mechanizmus interakcie]</i>	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[substráty CYP2C9]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie sulfonylmočovín a spôsobuje hypoglykémiu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočovín.
Vinka alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) <i>[substráty CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie vinka alkaloidov a vedie k neurotoxícite, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky vinka alkaloidov.
Iné inhibítory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* <i>[substráty a inhibítory CYP3A4]</i>	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibítorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* <i>[substráty CYP3A4, inhibítory alebo induktory CYP450]</i>	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Vplyv efavirenzu na vorikonazol naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Tretinoín <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalciémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Cimetidín (400 mg BID) <i>[nešpecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Digoxín (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor a substrát CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Makrolidové antibiotiká Erytromycín (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> Azitromycín (500 mg QD)	 Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mykofenolová kyselina $AUC_t \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednizolón $C_{max} \uparrow 11 \%$ Prednizolón $AUC_{0-\infty} \uparrow 34 \%$	Žiadna úprava dávky Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C_{max} a $AUC_t \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne údaje o užívaní VFENDU v gravidite nie sú k dispozícii.

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

VFEND sa nesmie užívať počas gravidity, ak prínos pre matku jasne neprevyšuje nad rizikom pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

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

Dojčenie

Exkrécia vorikonazolu do materského mlieka sa neskúmala. Na začiatku liečby VFENDOM sa musí prerušiť dojčenie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil vorikonazolu u dospelých je podložený integrovanou bezpečnostnou databázou

s vyše 2 000 jedincami (vrátane 1 603 dospelých pacientov v klinických skúšaniach) a ďalších 270 dospelých pacientov v skúšaniach profylaxie. Táto predstavuje heterogénnu populáciu zahŕňajúcu pacientov s hematologickými malignitami, pacientov infikovaných vírusom HIV s ezofageálnou kandidózou a refraktérnymi mykotickými infekciami, pacientov bez neutropénie s kandidémiou alebo aspergilózou a zdravých dobrovoľníkov.

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Vzhľadom na to, že väčšina klinických štúdií bola otvoreného typu, v nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie zo všetkých príčin a ich frekvencie výskytu získané od 1 873 dospelých pacientov zo združených terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií zoradené podľa triedy orgánových systémov.

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

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov užívajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sínusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		skvamózny bunkový karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*, **			
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza ¹ , pancytopenia, trombocytopenia ² , leukopénia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť	anafylaktoidná reakcia	
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme (z dostup- ných údajov)
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnia, agitovanosť, stav zmätenosti			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	konvulzia, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypoestézia, dysgeúzia	hepatálna encefalopatia, Guillainov- Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	porucha zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrkového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrkového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakúzia, vertigo, tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventrikulár na arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiogra me, supraventrikulárn a tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulár na blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus	
Poruchy ciev		hypotenzia, flebitída	tromboflebitída, lymfangitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	respiračná tieseň ⁹	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém			
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, obstipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gasroenteritída, glositída		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	žltacka, cholestatická žltacka, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopecia, makulopapulárna a vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁸ , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po užití lieku	kožný lupus erythematosus*, pehy*, lentigo*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	artritída, periostitída*,**		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematuria	nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení na trh.

**Frekvenčná kategória je založená na pozorovacej štúdii využívajúcej reálne údaje z praxe zo sekundárnych zdrojov údajov vo Švédsku.

¹ Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

² Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³ Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴ Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵ Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶ Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

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

⁸ Pozri časť 4.4.

⁹ Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

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

¹¹ Zahŕňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia, fotofóbie, chloropsie, chromatopsie, farboslepoty, cyanopsie, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, oscilopsie, fotopsie, scintilačného skotómu, zníženej zrakovej ostrosti, jasnosti, poruchy zrakového poľa, zákal v sklovci a xantopsia) pri vorikonazole boli v klinických skúšaníach veľmi časté. V terapeutických štúdiách boli poruchy zraku súvisiace s liečbou vorikonazolom veľmi časté. Tieto poruchy zraku boli prechodné a plne reverzibilné, väčšina z nich spontánne odznela v priebehu 60 minút, pričom neboli pozorované žiadne klinicky významné dlhodobé účinky na zrak. S opakovanými dávkami vorikonazolu dochádzalo dokázateľne k zmierneniu ťažkostí. Poruchy zraku boli všeobecne mierne, zriedka viedli k prerušeniu liečby a nezanechávali dlhodobé následky. Poruchy zraku môžu súvisieť s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

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

Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o zrakových nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie

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

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, treba ju dôkladne sledovať a VFEND vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Fotosenzitivita, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza, sa objavila hlavne počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

Funkčné testy pečene

Celková incidencia zvýšenia aminotransferáz >3xULN (hornej hranice normálnych hodnôt) (nemuseli byť zahrnuté do nežiaducich udalostí) v klinickom programe s vorikonazolom bola 18,0 % (319/1 768) u dospelých pacientov a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí užívali vorikonazol v rámci združených terapeutických a profylaktických štúdií. Výskyt abnormálnych funkčných testov pečene bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych pečenných testov sa normalizovala buď počas liečby bez úpravy dávkovania, alebo po úprave dávkovania vrátane prerušenia liečby.

Počas liečby vorikonazolom dochádzalo k závažným prejavom hepatotoxicity u pacientov s iným závažným základným ochorením. Tieto zahrňovali žltacku, hepatitídu a zlyhanie pečene vedúce k smrti (pozri časť 4.4).

Infúziou podmienené reakcie

U zdravých jedincov sa počas infúzie intravenózne formy vorikonazolu objavili anafylaktoidné reakcie vrátane začervenania kože, horúčky, potenia, tachykardie, opresie na hrudníku, dyspnoe, mdloby, nauzey, pruritu a rašu. Symptómy sa objavili ihneď po začatí infúzie (pozri časť 4.4).

Profylaxia

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí užívali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaniach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku. Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduca udalosť v klinických skúšaniach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečenej enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že u pediatrickej populácie by mohol byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov mladších ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (u ktorých súvislosť s vorikonazolom sa nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšený bilirubín v krvi (1), zvýšené pečenej enzýmy (1), vyrážka (1) a opuch zrakovej papily (1). Po uvedení lieku na trh sa u pediatrických pacientov hlásila pankreatitída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach boli zaznamenané 3 prípady náhodného predávkovania. Všetky sa vyskytli u pediatrických pacientov po intravenóznom podaní päťnásobnej odporúčanej dávky vorikonazolu. Hlásený bol jeden prípad fotofóbie trvajúcej 10 minút.

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

Vorikonazol je hemodialyzovaný s klírensom 121 ml/min. Intravenózne vehikulum, SBECD, je hemodialyzované s klírensom 55 ml/min. Pri predávkovaní môže hemodialýza pomôcť pri eliminácii vorikonazolu a SBECD z organizmu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotikum na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02A C03

Mechanizmus účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Hlavný spôsob účinku vorikonazolu spočíva v inhibícii

demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanej mykotickým cytochrómom P450, nevyhnutného kroku v biosyntéze mykotického ergosterolu. Kumulácia 14-alfa-metylsterolov koreluje s následným nedostatkom ergosterolu v membráne mykotických buniek a môže byť zodpovedná za antimykotickú aktivitu vorikonazolu. Ukázalo sa, že vorikonazol je selektívnejší pre mykotické enzýmy cytochrómu P450 než rôzne enzýmové systémy cytochrómu P450 cicavcov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V 10 terapeutických štúdiách bol medián priemernej a maximálnej plazmatickej koncentrácie u individuálnych jedincov vo všetkých štúdiách 2 425 ng/ml (interkvartilový rozsah 1 193 až 4 380 ng/ml), resp. 3 742 ng/ml (interkvartilový rozsah 2 027 až 6 302 ng/ml).

V terapeutických skúšaní sa nenašla pozitívna asociácia medzi strednými, maximálnymi alebo minimálnymi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a jeho účinnosťou a v štúdiách profylaxie sa tento vzťah neskúmal.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

Hraničné hodnoty

Mykologické kultivačné vyšetrenie, ako i ďalšie laboratórne vyšetrenia (sérológia, histopatológia) sa musia vykonať pred začiatkom liečby, aby sa mohol identifikovať pôvodca infekcie. Liečba sa môže začať aj pred získaním výsledku kultivácie a ďalších laboratórnych vyšetrení; avšak po ich získaní sa má antiinfekčná liečba upraviť podľa výsledku vyšetrení.

Druhy najčastejšie zapríčínujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration) nižšie ako 1 mg/l.

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

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i>	Hraničné hodnoty (mg/l) minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration)	
	≤ C (citlivé)	>R (rezistentné)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nedostatočný dôkaz (ND)	ND
<i>Candida krusei</i>	ND	ND
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ND	ND
Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu <i>Candida</i> ³	ND	ND
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ND ⁵	ND ⁵
Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu ⁶	ND	ND

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

² Hodnoty epidemiologických predelov (Epidemiological cut-off values - ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *C. albicans*.

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

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

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

⁶ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu neboli určené.

Klinické skúsenosti

Úspešná liečba v tejto časti je definovaná ako kompletná alebo čiastočná odpoveď.

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

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, znakov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných na začiatku) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežitia pri vorikonazole bol signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný benefit bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušenie liečby z dôvodu toxicity.

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

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

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

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

Časový bod	Vorikonazol (N=248)	Amfotericín B → flukonazol (N=122)
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 týždeň po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 týždňov po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 týždňov po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami *Candida*

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom:

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

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

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

Primárna profylaxia invazívnych mykotických infekcií – účinnosť u príjemcov HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI

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

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

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

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

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

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

AML

Koncové ukazovatele štúdie	vorikonazol (N = 98)	itrakonazol (N = 109)	rozdiel v podieloch a 95 % interval spol'ahlivosti (IS)
Prelomové IFI – 180. deň	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %) **
Úspešnosť v 180. dni*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %)***

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

Myeloablatívne prípravné režimy

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

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

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

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

Dokázané alebo pravdepodobné IFI sa objavili u 7,5 % (3/40) pacientov počas prvého roka po HSCT vrátane jednej kandidémie, jednej mykózy vyvolanej rodom *Scedosporium* (v oboch prípadoch išlo o relapsy predchádzajúcej IFI) a jednej zygomykózy. Miera prežitia v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

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

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

Placebom kontrolovaná, randomizovaná, jednodávková, skrížená štúdia zameraná na vyhodnotenie vplyvu na QTc interval u zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná s tromi perorálnymi dávkami vorikonazolu a jednou dávkou ketokonazolu. Jednotlivé priemerné maximálne predĺženia QTc v porovnaní s placebom oproti východiskovým hodnotám po 800 mg, 1200 mg a 1600 mg vorikonazolu boli 5,1 ms, 4,8 ms a 8,2 ms a 7,0 ms v prípade 800 mg ketokonazolu. U žiadneho zo skúšaných subjektov v žiadnej skupine neprišlo k predĺženiu QTc intervalu o ≥ 60 ms voči východiskovej hodnote. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zaznamenaný interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetická charakteristika

Farmakokinetika vorikonazolu bola stanovená u zdravých jedincov, špeciálnej populácie a pacientov. Počas perorálneho podávania 200 mg alebo 300 mg dvakrát denne počas 14 dní u pacientov s rizikom aspergilózy (prevažne u pacientov s malignitou lymfatického alebo hematopoetického tkaniva) boli zistené farmakokinetické parametre, t.z. rýchla a takmer úplná absorpcia, akumulácia a nelineárna farmakokinetika, v súlade s hodnotami zistenými u zdravých jedincov.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineárneho typu vzhľadom na saturáciu jeho metabolizmu. So stúpajúcou dávkou sa pozoruje väčší než proporcionálny vzostup expozície. Odhaduje sa, že v priemere vzostup perorálnej dávky z 200 mg dvakrát denne na 300 mg dvakrát denne vedie k 2,5-násobnému vzostupu expozície (AUC_{τ}). Pri perorálnej udržiavacej dávke 200 mg (alebo 100 mg

u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia vorikonazolu, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 3 mg/kg. Pri perorálnej udržiavacej dávke 300 mg (alebo 150 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 4 mg/kg. Pri dodržaní odporúčaného intravenózneho a perorálneho účinného dávkovania sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez účinného dávkovania sa u väčšiny jedincov rovnovážny stav koncentrácií vorikonazolu v plazme pri dvoch dávkach denne dosiahne na 6.deň.

Absorpcia

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

Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí pre extenzívnu distribúciu do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje na 58 %.

Vzorky cerebrospinálneho moku od 8 pacientov získané v “compassionate programme” (program umožňujúci poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku) vykazovali detegovateľné množstvo vorikonazolu u všetkých pacientov.

Biotransformácia

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

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

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

Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich značkových metabolitov v plazme. Tieto metabolity majú minimálnu antitumorigénnu aktivitu a neprispievajú k celkovej účinnosti vorikonazolu.

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika v špeciálnych skupinách pacientov

Pohlavie

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu mladým zdravým ženám boli hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{τ} o 83 %, resp. o 113 % vyššie než u zdravých mužov (18 – 45 rokov). V rovnakej štúdií sa nezistili signifikantné rozdiely v $C_{\max}$ a AUC_{τ} medzi zdravými staršími mužmi a zdravými staršími ženami (≥ 65 rokov).

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

Staršie osoby

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

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

Pediatrická populácia

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

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospeljej populácie naznačovali, že predpokladaná celková expozícia (AUC_{τ}) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg *i.v.* bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po *i.v.* nasycovacej dávke 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po *i.v.* udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli porovnateľné s expozíciami u dospelých po *i.v.* dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne. Predpokladaná celková expozícia u detí po perorálnej udržiavacej dávke 9 mg/kg (maximálne 350 mg) dvakrát denne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne. Intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

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

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek (sérový kreatinín > 2,5 mg/dl) dochádza k akumulácii intravenózneho vehikula SBECD (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_t o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh A a B) v porovnaní so zdravými jedincami. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

V klinickej štúdii s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_t podobná u pacientov so stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku 100 mg dvakrát denne a u subjektov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne. Farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh C) nie sú k dispozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízkyh koncentráciám pri terapeutických dávkach u ľudí, je podobná ako pri iných antimykotikách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa vorikonazol ukázal ako teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov pri rovnakej systémovej expozícii, aká sa dosiahne u ľudí pri terapeutických dávkach. V pre- a postnatálnych vývojových štúdiách na potkanoch pri expozíciách nižších než u ľudí, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach, vorikonazol predlžoval gestáciu a prvú pôrodnú dobu a bol príčinou nepravidelného pôrodu s následkami maternálnej mortality a znižoval perinatálne prežívanie mláďat. Účinok na pôrod je pravdepodobne mediovaný druhovošpecifickými mechanizmami zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antimykotikách. Podávanie vorikonazolu nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov a samic potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

Predklinické výsledky testovania toxicity intravenózneho vehikula SBECD pri opakovaných dávkach odhalili jeho hlavné účinky, ktorými sú vakuolizácia epitelu v močových cestách a aktivácia makrofágov v pečeni a pľúcach. Vzhľadom na pozitívny výsledok GPMT testu ("guinea pig maximisation test"), je potrebné pri predpisovaní intravenózne formy uvedomiť si jeho alergizujúci potenciál. Štandardné štúdie na genotoxicitu a reprodukčné štúdie s pomocnou látkou SBECD neodhalili žiadne riziko pre človeka. SBECD sa netestovala na karcinogenitu. Bolo dokázané, že nečistota nachádzajúca sa v SBECD pôsobí ako alkylačný mutagén, ktorý vykazuje karcinogénny efekt u potkanov. Túto nečistotu treba považovať za látku s karcinogénnym potenciálom pre človeka. Vo svetle týchto zistení by intravenózna liečba nemala trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutoxybetadexu (SBECD)

6.2 Inkompatibility

VFEND sa nesmie podávať tou istou infúznou súpravou alebo kanylou spolu s inými intravenóznymi liekmi. Vak sa musí skontrolovať, aby ste sa uistili, že infúzia je dokončená. Po dokončení infúzie VFENDU sa infúzna súprava môže použiť na podávanie iných intravenózných liekov.

Krv a krvné deriváty a krátkodobo podávané infúzie koncentrovaných roztokov elektrolytov: poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagnezémia a hypokalciémia, sa majú upraviť pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). VFEND sa nesmie podávať súbežne s krvou a iným krvným derivátom alebo s akoukoľvek krátkodobo podávanou infúziou koncentrovaných roztokov elektrolytov, dokonca ani vtedy, keď obe infúzie tečú v samostatných infúzných súpravách.

Totálna parenterálna výživa: totálna parenterálna výživa (TPN) sa *nemusí* prerušiť, keď je predpísaná s VFENDOM, ale má sa podávať samostatnou infúznou súpravou. Ak sa táto infúzia podáva cez katéter s viacerými lúmenmi, TPN je potrebné podávať cez iný vstup, ako sa používa pre VFEND. VFEND sa nesmie riediť 4,2 % infúziou hydrogenuhličitanu sodného. Kompatibilita s inými koncentráciami nie je známa.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní po otvorení pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Z hľadiska použiteľnosti po rozpustení bola potvrdená chemická a fyzikálna stabilita roztoku počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nerekonštituovaná injekčná liekovka nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastickým tesnením.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Prášok sa rekonštituuje buď s 19 ml vody na injekciu alebo s 19 ml infúzneho izotonického roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentráту obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Znehodnoťte injekčnú liekovku VFENDU, ak sa rozpúšťadlo nenasaje podtlakom do injekčnej liekovky. Odporúča sa používať štandardnú (nie automatickú) 20 ml striekačku, aby sa pridalo presné množstvo (19,0 ml) vody na injekciu alebo (9 mg/ml [0,9 %]) infúzneho izotonického roztoku chloridu sodného. Tento liek je určený len na jedno použitie, všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať. Podávať sa môže len číry roztok bez častíc.

Pred podaním sa pridá požadovaný objem rekonštituovaného koncentráту do odporúčaného kompatibilného infúzneho roztoku (podrobnosti sú uvedené v tabuľke nižšie), aby sa získal finálny roztok obsahujúci 0,5 - 5 mg/ml vorikonazolu.

Po rozpustení sa roztok môže riediť s:

injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
 zloženým intravenóznym infúznym roztokom mliečnanu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a Ringerovho zmesného roztoku mliečnanu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,45 % chloridu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy v 20 mmol chloridu draselného
 intravenóznym infúznym roztokom 0,45 % chloridu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,9 % izotonického roztoku chloridu sodného

Kompatibilita vorikonazolu s inými rozpúšťadlami, než sú uvedené vyššie alebo v časti 6.2 nie je známa.

Požadované objemy koncentráту VFEND 10 mg/ml

Telesná hmotnosť (kg)	Objem koncentráту VFENDU (10 mg/ml) požadovaný na:				
	dávku 3 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 4 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 6 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 8 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 9 mg/kg (počet injekčných liekoviek)
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 (1)
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)	-	-

Ďalšie informácie sú určené pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov na konci písomnej informácie pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/212/025

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. februára 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 40 mg vorikonazolu po rekonštitúcii s vodou.
Každá fľaška obsahuje 3 g vorikonazolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml suspenzie obsahuje 0,54 g sacharózy.
Každý ml suspenzie obsahuje 2,40 mg benzoátu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.
Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

VFEND je širokospektrálne triazolové antimykotikum s nasledujúcimi indikáciami u dospelých a detí vo veku od 2 rokov:

Liečba invazívnej aspergilózy.

Liečba kandidémie u pacientov bez neutropénie.

Liečba flukonazol–rezistentných závažných invazívnych kandidóz (vrátane *C. krusei*).

Liečba závažných mykóz vyvolaných rodmi *Scedosporium spp.* a *Fusarium spp.*

VFEND je primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagnezémia a hypokalcémia, sa majú monitorovať a upraviť, ak je to potrebné, pred začatím a počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.4).

VFEND je tiež dostupný ako 50 mg a 200 mg filmom obalené tablety a 200 mg prášok na infúzny roztok.

Liečba

Dospelí

Liečba sa musí začať nasycovacou dávkou buď intravenóznym alebo perorálnym liekom VFEND, aby sa prvý deň dosiahli plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu. Vysoká biologická

dostupnosť (96 %; pozri časť 5.2) po perorálnom podaní umožňuje, v prípade, že to klinický stav dovoľí, prechod z intravenózneho aplikácie na perorálnu.

Podrobné informácie o odporúčaných dávkach sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	Intravenózne	Perorálna suspenzia	
		Pacienti s hmotnosťou 40 kg a viac*	Pacienti s hmotnosťou menšou ako 40 kg*
Režim pri nasycovacej dávke (prvých 24 hodín)	6 mg/kg každých 12 hodín	10 ml (400 mg) každých 12 hodín	5 ml (200 mg) každých 12 hodín
Udržiavacia dávka (po prvých 24 hodinách)	4 mg/kg dvakrát denne	5 ml (200 mg) dvakrát denne	2,5 ml (100 mg) dvakrát denne

*To sa tiež vzťahuje na pacientov vo veku 15 rokov a starších

Dĺžka trvania liečby

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

Úprava dávky (Dospelí)

Ak pacient nereaguje adekvátne na liečbu, možno udržiavaciu dávku zvýšiť na 7,5 ml (300 mg) dvakrát denne pri perorálnom podávaní. U pacientov s hmotnosťou do 40 kg sa môže perorálna dávka zvýšiť na 3,75 ml (150 mg) dvakrát denne.

Ak pacient nie je schopný tolerovať liečbu zvýšenou dávkou, znižujte perorálnu dávku postupne v úbytkoch o 1,25 ml (50 mg) na udržiavaciu dávku 5 ml (200 mg) dvakrát denne [alebo 2,5 ml (100 mg) dvakrát denne u pacientov do 40 kg].

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

Keďže mladí dospelávajúci môžu skôr metabolizovať vorikonazol, podobne ako deti, než ako dospelí, vorikonazol sa musí u nich dávkovať ako u detí.

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

	Intravenózne	Perorálna suspenzia
Režim pri nasycovacej dávke (prvých 24 hodín)	9 mg/kg každých 12 hodín	Neodporúča sa
Udržiavacia dávka (po prvých 24 hodinách)	8 mg/kg dvakrát denne	0,225 ml/kg (9 mg/kg) dvakrát denne [maximálna dávka 8,75 ml (350 mg) dvakrát denne]

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

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

Tieto odporúčania pre perorálnu dávku u detí sú založené na štúdiách, v ktorých sa vorikonazol podával ako prášok na perorálnu suspenziu. Bioekvivalencia medzi práškom na perorálnu suspenziu a tabletami sa u pediatrickej populácie neštudovala. Ak zoberieme do úvahy predpokladanú obmedzenú dobu gastroenterálnej pasáže u pediatrických pacientov, môže sa absorpcia tabliet u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi líšiť. Preto sa odporúča u detí vo veku 2 až < 12 rokov používať perorálnu suspenziu.

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

Vorikonazol sa má dávkovať ako u dospelých.

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

Ak je odpoveď pacienta na liečbu nedostatočná, dávka sa môže zvýšiť v prírastkoch o 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [alebo v prírastkoch o 1,25 ml (50 mg), ak sa na začiatku použila maximálna perorálna dávka 8,75 ml (350 mg)]. Ak pacient nie je schopný liečbu tolerovať, znížte dávku v úbytkoch o 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [alebo v úbytkoch o 1,25 ml (50 mg), ak sa na začiatku použila maximálna perorálna dávka 8,75 ml (350 mg)].

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

Profylaxia u dospelých a detí

S profylaxiou sa má začať v deň transplantácie a môže sa podávať až do 100 dní. Profylaxia má byť čo najkratšia v závislosti od rizika vzniku invazívnej mykotickej infekcie (IFI; invasive fungal infection) definovanej neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou štep proti príjemcovi (GvHD, graft versus host disease) sa s profylaxiou môže pokračovať až do 180 dní po transplantácii (pozri časť 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaný režim dávkovania pri profylaxii je rovnaký ako pri liečbe v príslušných vekových skupinách. Pozri tabuľky s liečbou vyššie.

Dĺžka trvania profylaxie

Bezpečnosť a účinnosť užívania vorikonazolu viac ako 180 dní sa v klinických skúšaniach dostatočne neskúmali.

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

Nasledujúce pokyny platia pre liečbu, ako aj pre profylaxiu

Úprava dávkovania

V prípade nedostatočnej účinnosti alebo nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa pri použití v profylaxii neodporúčajú úpravy dávky. V prípade nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou sa musí zvážiť vysadenie vorikonazolu a použitie alternatívnych antimykotík (pozri časti 4.4 a 4.8).

Úpravy dávkovania v prípade súbežného podávania

Fentyoín sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši z 5 ml (200 mg) na 10 ml (400 mg) perorálne dvakrát denne [z 2,5 ml (100 mg) na 5 ml (200 mg) perorálne dvakrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg], pozri časti 4.4 a 4.5.

Pokiaľ je to možné, kombinácii vorikonazolu s rifabutínom sa má vyhýbať. Ak je však kombinácia jednoznačne potrebná, udržiavacia dávka vorikonazolu sa môže zvýšiť z 5 ml (200 mg) na 8,75 ml (350 mg) perorálne dvakrát denne [z 2,5 ml (100 mg) na 5 ml (200 mg) perorálne dvakrát denne u pacientov do 40 kg], pozri časti 4.4 a 4.5.

Efavirenz sa môže podávať súbežne s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýši na 10 ml (400 mg) každých 12 hodín a dávka efavirenzu zníži o 50 %, t. j. na 300 mg raz denne. Keď sa liečba vorikonazolom skončí, iniciálna dávka efavirenzu sa má vrátiť na pôvodnú hodnotu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

Odporúča sa dodržať štandardný dávkovací režim so zachovaním nasycovacej dávky, ale udržiavaciu dávku vorikonazolu u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou cirhózou (Child-Pugh A a B) treba znížiť na polovicu (pozri časť 5.2).

Vorikonazol sa neštudoval u pacientov s ťažkou chronickou cirhózou pečene (Child-Pugh C).

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania VFENDU u pacientov s abnormálnymi funkčnými testami pečene (aspartát transamináza [AST], alanín transamináza [ALT], alkalická fosfatáza [ALP] alebo celkový bilirubín > 5-násobok hornej hranice normálu).

Liečba vorikonazolom sa spája so zvýšenými funkčnými testami pečene a klinickými znakmi poškodenia pečene, ako je žltáčka, preto sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene treba dôkladne sledovať na liekovú toxicitu (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť VFENDU u detí vo veku do 2 rokov neboli stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 4.8 a 5.1, nie je však možné uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

VFEND perorálna suspenzia sa má užívať aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo jednu hodinu po jedle.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

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

Kardiovaskulárny systém

Vorikonazol bol spájaný s predĺžením QTc intervalu. U pacientov liečených vorikonazolom, u ktorých boli prítomné rizikové faktory, ako napr. kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a súbežne boli liečení liekmi, ktoré k týmto stavom mohli prispieť, sa vyskytli zriedkavé prípady poruchy rytmu charakteru *torsades de pointes*. Vorikonazol sa musí opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko arytmií, ako sú:

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

Hepatotoxicita

V klinických skúšaniach sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažnejších pečenejých reakcií (vrátane hepatitídy, cholestázy a fulminantného zlyhania pečene vrátane úmrtí pacientov). Prípady pečenejých reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov s ťažkým základným ochorením (prevažne hematologické malignity). Prechodné pečenejé reakcie, vrátane hepatitídy a žltacky, sa vyskytli u pacientov bez ďalších identifikovateľných rizikových faktorov. Porucha pečene bola po prerušení liečby zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie pečene

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

Ak sa výrazne zvýšia hodnoty funkčných testov pečene, liečba VFENDOM sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

Sledovanie funkcie pečene sa musí vykonávať u detí aj u dospelých.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Fototoxicita
Užívanie VFENDU je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfýria. Existuje potenciálne zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom používaní s látkami vyvolávajúcimi fotosenzitivitu (napr. metotrexát atď.). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby VFENDOM vyhýbali expozícii priamemu slnečnému svetlu a používali prostriedky ako ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF; sun protection factor).
- Skvamózny bunkový karcinóm kože (SCC; squamous cell carcinoma of the skin)
U niektorých pacientov s hlásenými fototoxickými reakciami, bol počas liečby hlásený skvamózny bunkový karcinóm kože (vrátane kutáneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby). Ak sa objaví fototoxická reakcia, má sa uskutočniť konzultácia s viacerými odborníkmi, má sa zvážiť ukončenie liečby VFENDOM a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v užívaní VFENDU pokračuje, musí sa systematicky a pravidelne vykonávať dermatologické vyhodnocovanie, aby sa umožnila včasná detekcia a manažment premalígnych lézií. Ak sa zistia premalígne kožné lézie alebo skvamózny bunkový karcinóm kože, VFEND sa musí vysadiť (pozri nižšie časť pod Dlhodobá liečba)
- Závažné kožné nežiaduce reakcie
Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR; severe cutaneous adverse reactions) zahrňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrožujúce alebo smrteľné. V prípade výskytu vyrážky musí byť pacient dôkladne sledovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba VFENDOM ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

U pacientov dostávajúcich azoly vrátane vorikonazolu boli hlásené reverzibilné prípady insuficiencie nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly so súbežne podávanými kortikosteroidmi alebo bez nich bola hlásená insuficiencia nadobličiek. U pacientov dostávajúcich azoly bez kortikosteroidov je insuficiencia nadobličiek spojená s priamou inhibíciou steroidogenézy azolmi. U pacientov užívajúcich kortikosteroidy môže s vorikonazolom súvisiaca CYP3A4 inhibícia ich metabolizmu viesť k nadmernému množstvu kortikosteroidov a supresii nadobličiek (pozri časť 4.5). U pacientov dostávajúcich vorikonazol súbežne s kortikosteroidmi bol tiež hlásený Cushingov syndróm s následnou insuficienciou nadobličiek alebo bez nej.

Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas aj po ukončení liečby vorikonazolom dôkladne sledovaní, kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.5). Pacienti

majú byť poučení, aby ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky a prejavy Cushingovho syndrómu alebo insuficiencie nadobličiek.

Dlhodobá liečba

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

V súvislosti s dlhodobou liečbou VFENDOM bol hlásený skvamózny bunkový karcinóm kože (SCC) (vrátane kutánneho SCC *in situ* alebo Bowenovej choroby) (pozri časť 4.8).

Neinfekčná periostitída so zvýšenými hladinami fluoridu a alkalickú fosfatázu boli hlásené u pacientov s transplantátmi. Ak sa u pacienta vyvíja bolesť kostí a rádiologické nálezy sú kompatibilné s periostitídou, treba zvážiť ukončenie liečby VFENDOM po konzultácii s viacerými lekármi (pozri časť 4.8).

Nežiaduce reakcie na zrak

Boli hlásené nežiaduce reakcie týkajúce sa prolongovaného videnia, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papiledému (pozri časť 4.8).

Nežiaduce reakcie na obličky

U ťažko chorých pacientov sa počas liečby VFENDOM pozorovalo akútne zlyhanie obličiek. Pacienti liečení vorikonazolom pravdepodobne súbežne užívali aj nefrotoxické lieky a zároveň trpeli ochoreniami potenciálne vedúcimi ku zníženiu funkcie obličiek (pozri časť 4.8).

Sledovanie funkcie obličiek

Pacientov treba sledovať s cieľom odhaliť vývoj poruchy obličkových funkcií. Sledovanie má zahŕňať posudzovanie laboratórnych parametrov, predovšetkým koncentrácie sérového kreatinínu.

Sledovanie funkcie pankreasu

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1). Vorikonazol je indikovaný u pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších. V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Funkcia pečene sa musí sledovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

- Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane SCC)

Frekvencia výskytu reakcií fototoxicity je vyššia v pediatrickej populácii. Keďže sa hlásil vývoj smerom k SCC, v tejto populácii pacientov sa vyžadujú prísne opatrenia na fotoprotekciu.

U detí, u ktorých sa objavia poškodenia spôsobené vplyvom slnečného žiarenia, ako sú napr. lentigá alebo pehy, sa odporúča vyhýbanie sa slnku a dermatologické sledovanie, dokonca aj po vysadení liečby.

Profylaxia

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

Fenytóin (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

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

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

Rifabutín (silný induktor CYP450)

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

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

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

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

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

Metadón (substrát CYP3A4)

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

Krátkodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Dlhodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

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

Pomocné látky

Sacharóza

Tento liek obsahuje 0,54 g sacharózy v jednom ml suspenzie. Toto je treba vziať do úvahy pri pacientoch s cukrovkou. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózevej malabsorpcie alebo insuficiencie sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Užívanie môže byť škodlivé pre zuby.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml suspenzie. Pacientov s diétou s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi vorikonazolom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (jedenkrát denne ako „QD“, dvakrát denne ako „BID“, trikrát denne ako „TID“ a neurčené ako „ND“). Smer šípky pre každý farmakokinetický parameter je založený na 90 % intervale spoľahlivosti pomeru geometrických priemerov, ktorý je v rozmedzí ($\leftrightarrow$), nižšie ($\downarrow$) alebo vyššie ($\uparrow$) ako interval 80 - 125 %. Hviezdička (*) naznačuje obojsmernú interakciu. AUC_{τ} , AUC_t a $AUC_{0-\infty}$ predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

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

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Astemizol, cisaprid, pimoizid, chinidín, terfenadín a ivabradín [<i>substráty CYP3A4</i>]	Zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty (zahŕňajú okrem iného: fenobarbital, mefobarbital) [<i>silné induktory CYP450</i>]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Efavirenz (nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy) [<i>induktor CYP450; CYP3A4 inhibitor a substrát</i>] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC _τ ↑ 44 % Vorikonazol C _{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC _τ ↑ 17 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUC _τ ↓ 7 %	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenu 400 mg QD alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).
Námel'ové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [<i>substráty CYP3A4</i>]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie naloxegolu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

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

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

Liek <i>[Mechanizmus interakcie]</i>	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Flukloxacilín <i>[induktor CYP450]</i>	Boli hlásené výrazne znížené koncentrácie vorikonazolu v plazme.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, monitorujte možnú stratu účinku vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.
Glasdegib <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie glasdegibu a zvyšuje riziko predĺženia QTc, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa časté sledovanie EKG (pozri časť 4.4).
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) <i>[substráty CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítorov tyrozínkinázy metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému používaniu, odporúča sa redukcia dávky inhibítora tyrozínkinázy a dôkladné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Antikoagulantia Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) <i>[substrát CYP2C9]</i> Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) <i>[substráty CYP2C9 a CYP3A4]</i>	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné. Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci táto interakcia sa neskúmala, táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulantia sa má podľa toho upraviť.
Ivakaftor <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich reakcií, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.

Liek [<i>Mechanizmus interakcie</i>]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Benzodiazepíny [<i>substráty CYP3A4</i>] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, $AUC_{0-\infty}$ midazolamu $\uparrow$ 3,7- násobne. V nezávislej publikovanej štúdii, C_{max} midazolamu $\uparrow$ 3,8-násobne $AUC_{0-\infty}$ midazolamu $\uparrow$ 10,3- násobne. Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinnok, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.

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

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

Liek <i>[Mechanizmus interakcie]</i>	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid) <i>[substráty CYP2C9]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie sulfonylmočovín a spôsobuje hypoglykémiu, hoci táto interakcia sa neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočovín.
Vinka alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) <i>[substráty CYP3A4]</i>	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie vinka alkaloidov a vedie k neurotoxícite, hoci táto interakcia sa klinicky neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky vinka alkaloidov.
Iné inhibítory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* <i>[substráty a inhibítory CYP3A4]</i>	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibítorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Iné nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* <i>[substráty CYP3A4, inhibítory alebo induktory CYP450]</i>	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Vplyv efavirenzu na vorikonazol naznačuje, že metabolizmus vorikonazolu môže byť indukovaný NNRTI.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity liečiva a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Tretinoín <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalciémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Cimetidín (400 mg BID) <i>[nešpecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Žiadna úprava dávky
Digoxín (0,25 mg QD) <i>[substrát P-gp]</i>	Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor a substrát CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Žiadna úprava dávky
Makrolidové antibiotiká Erytromycín (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> Azitromycín (500 mg QD)	 Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky

Liek [Mechanizmus interakcie]	Interakcia Zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podania
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mykofenolová kyselina $AUC_t \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	Prednizolón $C_{max} \uparrow 11 \%$ Prednizolón $AUC_{0-\infty} \uparrow 34 \%$	Žiadna úprava dávky Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C_{max} a $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Adekvátne údaje o užívaní VFENDU v gravidite nie sú k dispozícii.

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

VFEND sa nesmie užívať počas gravidity, ak prínos pre matku jasne neprevyšuje nad rizikom pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

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

Dojčenie

Exkrécia vorikonazolu do materského mlieka sa neskúmala. Na začiatku liečby VFENDOM sa musí prerušiť dojčenie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Vzhľadom na to, že väčšina klinických štúdií bola otvoreného typu, v nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie zo všetkých príčin a ich frekvencie výskytu získané od 1 873 dospelých pacientov zo združených terapeutických (1 603) a profylaktických (270) štúdií zoradené podľa triedy orgánových systémov.

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

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov užívajúcich vorikonazol:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sínusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		skvamózny bunkový karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*, **			
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza ¹ , pancytopénia, trombocytopénia ² , leukopénia, anémia	zlyhanie kostnej drene, lymfadenopatia, eozinofília	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	anafylaktoidná reakcia	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme (z dostup- ných údajov)
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatriémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnia, agitovanosť, stav zmätenosti			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	konvulzia, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypoestézia, dysgeúzia	hepatálna encefalopatia, Guillainov- Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	porucha zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakúzia, vertigo, tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventrikulár na arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiogra me, supraventrikulárn a tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulár na blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus	
Poruchy ciev		hypotenzia, flebitída	tromboflebitída, lymfangitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	respiračná tieseň ⁹	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, obštipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída		
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	žltáčka, cholestatická žltáčka, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopecia, makulopapulárna a vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁸ , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po užití lieku	kožný lupus erythematosus*, pehy*, lentigo*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	artritída, periostitída*, **		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematúria	nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení na trh.

**Frekvenčná kategória je založená na pozorovacej štúdii využívajúcej reálne údaje z praxe zo sekundárnych zdrojov údajov vo Švédsku.

¹ Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

² Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³ Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴ Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵ Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶ Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

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

⁸ Pozri časť 4.4.

⁹ Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

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

¹¹ Zahŕňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zmeny vnímania chuti

V súhrne údajov z troch bioekvivalenčných štúdií s použitím prášku na perorálnu suspenziu sa zmena chuti súvisiaca s touto liečbou zaznamenala u 12 (14 %) pacientov.

Poruchy zraku

Poruchy zraku (vrátane rozmazaného videnia, fotofóbie, chloropsie, chromatopsie, farboslepoty, cyanopsie, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, oscilopsie, fotopsie, scintilačného skotómu, zníženej zrakovej ostrosti, jasnosti, poruchy zrakového poľa, zákal v sklovci a xantopsia) pri vorikonazole boli v klinických skúšaniach veľmi časté. Tieto poruchy zraku boli prechodné a plne reverzibilné, väčšina z nich spontánne odznela v priebehu 60 minút, pričom neboli pozorované žiadne klinicky významné dlhodobé účinky na zrak. S opakovanými dávkami vorikonazolu dochádzalo dokázateľne k zmierneniu ťažkostí. Poruchy zraku boli všeobecne mierne, zriedka viedli k prerušeniu liečby a nezanechávali dlhodobé následky. Poruchy zraku môžu súvisieť s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

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

Po uvedení lieku na trh sa objavili hlásenia o zrakových nežiaducich udalostiach (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie

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

Ak sa u pacienta vyvinie vyrážka, treba ju dôkladne sledovať a VFEND vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Fotosenzitivita, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická kerktoza, sa objavila hlavne počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

Funkčné testy pečene

Celková incidencia zvýšenia aminotransferáz >3xULN (hornej hranice normálnych hodnôt) (nemuseli byť zahrnuté do nežiaducich udalostí) v klinickom programe s vorikonazolom bola 18 % (319/1 768) u dospelých pacientov a 25,8 % (73/283) u pediatrických pacientov, ktorí užívali vorikonazol v rámci združených terapeutických a profylaktických štúdií. Výskyt abnormálnych funkčných testov pečene bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami. Väčšina abnormálnych

pečerých testov sa normalizovala buď počas liečby bez úpravy dávkovania, alebo po úprave dávkovania vrátane prerušenia liečby.

Počas liečby vorikonazolom dochádzalo k závažným prejavom hepatotoxicity u pacientov s iným závažným základným ochorením. Tieto zahrňovali žltacku, hepatitídu a zlyhanie pečene vedúce k smrti (pozri časť 4.4).

Profylaxia

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí užívali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaníach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku. Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduca udalosť v klinických skúšaníach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečerých enzýmov v porovnaní s dospelými (zvýšenie transamináz u 14,2 % pediatrických pacientov v porovnaní s 5,3 % dospelých). Údaje po uvedení lieku na trh naznačujú, že u pediatrickej populácie by mohol byť vyšší výskyt kožných reakcií (zvlášť erytému) v porovnaní s dospelými. U 22 pacientov mladších ako 2 roky, ktorí dostávali vorikonazol v programoch umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku, boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (u ktorých súvislosť s vorikonazolom sa nedala vylúčiť): fotosenzitívna reakcia (1), arytmia (1), pankreatitída (1), zvýšený bilirubín v krvi (1), zvýšené pečerové enzýmy (1), vyrážka (1) a opuch zrakovej papily (1). Po uvedení lieku na trh sa u pediatrických pacientov hlásila pankreatitída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach boli zaznamenané 3 prípady náhodného predávkovania. Všetky sa vyskytli u pediatrických pacientov po intravenóznom podaní päťnásobnej odporúčanej dávky vorikonazolu. Hlásený bol jeden prípad fotofóbie trvajúcej 10 minút.

Antidotum vorikonazolu nie je známe.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotikum na systémové použitie; triazolové deriváty, ATC kód: J02A C03

Mechanizmus účinku

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V 10 terapeutických štúdiách bol medián priemernej a maximálnej plazmatickej koncentrácie u individuálnych jedincov vo všetkých štúdiách 2 425 ng/ml (interkvartilový rozsah 1 193 až 4 380 ng/ml), resp. 3 742 ng/ml (interkvartilový rozsah 2 027 až 6 302 ng/ml).

V terapeutických skúšaní sa nenašla pozitívna asociácia medzi strednými, maximálnymi alebo minimálnymi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a jeho účinnosťou a v štúdiách profylaxie sa tento vzťah neskúmal.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

In vitro vorikonazol vykazuje širokospektrálnu antimykotickú aktivitu voči rodu *Candida* (vrátane flukonazol–rezistentnej *C. krusei* a rezistentným kmeňom *C. glabrata* a *C. albicans*) a fungicídnu aktivitu voči všetkým testovaným druhom rodu *Aspergillus*. Navyše vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči mykotickým patogénom vrátane *Scedosporium* alebo *Fusarium*, ktoré majú limitovanú citlivosť na existujúce antimykotiká.

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

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

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

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

Hraničné hodnoty

Mykologické kultivačné vyšetrenie, ako i ďalšie laboratórne vyšetrenia (sérológia, histopatológia) sa musia vykonať pred začiatkom liečby, aby sa mohol identifikovať pôvodca infekcie. Liečba sa môže začať aj pred získaním výsledku kultivácie a ďalších laboratórnych vyšetrení; avšak po ich získaní sa má antiinfekčná liečba upraviť podľa výsledku vyšetrení.

Druhy najčastejšie zapríčínujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration) nižšie ako 1 mg/l.

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

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

Druhy <i>Candida</i> a <i>Aspergillus</i>	Hraničné hodnoty (mg/l) minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration)	
	≤ C (citlivé)	>R (rezistentné)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nedostatočný dôkaz (ND)	ND
<i>Candida krusei</i>	ND	ND
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ND	ND
Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu <i>Candida</i> ³	ND	ND
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ND ⁵	ND ⁵
Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu ⁶	ND	ND

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

² Hodnoty epidemiologických predelov (Epidemiological cut-off values - ECOFF) pre tieto druhy sú vo všeobecnosti vyššie ako pre *C. albicans*.

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

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

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

⁶ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu neboli určené.

Klinické skúsenosti

Úspešná liečba v tejto časti je definovaná ako kompletná alebo čiastočná odpoveď.

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

Dostatočná globálna odpoveď (kompletný alebo parciálny ústup všetkých symptómov, znakov, rádiografických/bronchoskopických abnormalít detegovaných na začiatku) sa pozorovala u 53 % pacientov liečených vorikonazolom v porovnaní s 31 % pacientov liečených porovnávaným liekom. 84-dňový stupeň prežívania pri vorikonazole bol signifikantne vyšší oproti porovnávanému lieku a klinicky a štatisticky signifikantný benefit bol dokázaný v prospech vorikonazolu aj pre časový interval po smrť a časový interval po prerušenie liečby z dôvodu toxicity.

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

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

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

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

Časový bod	Vorikonazol (N=248)	Amfotericín B → flukonazol (N=122)
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 týždeň po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 týždňov po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 týždňov po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

Závažná refraktérna infekcia spôsobená hubami *Candida*

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

Infekcie spôsobené hubami *Scedosporium* a *Fusarium*

Vorikonazol sa ukázal ako účinný voči nasledujúcim vzácnym mykotickým patogénom:

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

Fusarium spp.: sedem (3 s úplnou, 4 s parciálnou odozvou) zo 17 pacientov bolo úspešne liečených vorikonazolom. Z uvedených 7 pacientov mali 3 očné infekciu, 1 sinusovú (dutiny) a 3 diseminovanú infekciu. Ďalší 4 pacienti s fuzariózou mali infekciu vyvolanú niekoľkými patogénmi; 2 z nich sa vyliečili.

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

Primárna profylaxia invazívnych mykotických infekcií – účinnosť u príjemcov HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI

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

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

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

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

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

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

AML

Koncové ukazovatele štúdie	vorikonazol (N = 98)	itrakonazol (N = 109)	rozdiel v podieloch a 95 % interval spol'ahlivosti (IS)
Prielomové IFI – 180. deň	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %; 2,4 %) **
Úspešnosť v 180. dni*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %; 27,7 %) ***

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

Myeloablatívne prípravné režimy

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

* Primárny koncový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

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

Vorikonazol ako sekundárna profylaxia sa skúmal v otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdii

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

Dokázané alebo pravdepodobné IFI sa objavili u 7,5 % (3/40) pacientov počas prvého roka po HSCT vrátane jednej kandidémie, jednej mykózy vyvolanej rodom *Scedosporium* (v oboch prípadoch išlo o relapsy predchádzajúcej IFI) a jednej zygomykózy. Miera prežitia v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

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

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QTc intervalu

Placebom kontrolovaná, randomizovaná, jednodávková, skrížená štúdia zameraná na vyhodnotenie vplyvu na QTc interval u zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná s tromi perorálnymi dávkami vorikonazolu a jednou dávkou ketokonazolu. Jednotlivé priemerné maximálne predĺženia QTc v porovnaní s placebom oproti východiskovým hodnotám po 800 mg, 1200 mg a 1600 mg vorikonazolu boli 5,1 ms, 4,8 ms a 8,2 ms a 7,0 ms v prípade 800 mg ketokonazolu. U žiadneho zo skúšaných subjektov v žiadnej skupine neprišlo k predĺženiu QTc intervalu o ≥ 60 ms voči východiskovej hodnote. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zaznamenaný interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecná farmakokinetická charakteristika

Farmakokinetika vorikonazolu bola stanovená u zdravých jedincov, špeciálnej populácie a pacientov. Počas perorálneho podávania 200 mg alebo 300 mg dvakrát denne počas 14 dní u pacientov s rizikom aspergilózy (prevažne u pacientov s malignitou lymfatického alebo hematopoetického tkaniva) boli zistené farmakokinetické parametre, t.z. rýchla a takmer úplná absorpcia, akumulácia a nelineárna farmakokinetika, v súlade s hodnotami zistenými u zdravých jedincov.

Farmakokinetika vorikonazolu je nelineárneho typu vzhľadom na saturáciu jeho metabolizmu. So stúpajúcou dávkou sa pozoruje väčší než proporcionálny vzostup expozície. Odhaduje sa, že v priemere vzostup perorálnej dávky z 200 mg dvakrát denne na 300 mg dvakrát denne vedie k 2,5-násobnému vzostupu expozície (AUC_{τ}). Pri perorálnej udržiavacej dávke 200 mg (alebo 100 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia vorikonazolu, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 3 mg/kg. Pri perorálnej udržiavacej dávke 300 mg (alebo 150 mg u pacientov s menej ako 40 kg) sa dosiahne expozícia, ktorá je podobná expozícii pri intravenózne dávke 4 mg/kg.

Pri dodržaní odporúčaného intravenózneho a perorálneho útočného dávkovania sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez útočného dávkovania sa u väčšiny jedincov rovnovážny stav koncentrácií vorikonazolu v plazme pri dvoch dávkach denne dosiahne na 6.deň.

Absorpcia

Vorikonazol sa absorbuje rýchlo a takmer úplne po perorálnom podaní, pričom maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) dosiahne 1 – 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť vorikonazolu pri perorálnom podaní sa odhaduje na 96 %. Bioekvivalencia bola stanovená medzi 200 mg tabletou a perorálnou suspenziou 40 mg/ml pri podaní v dávke 200 mg. Pri podaní opakovaných dávok vorikonazolu vo forme perorálnej suspenzie spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku dochádza k redukcii C_{max} a AUC_t o 58 %, resp. o 37 %. Absorpciu vorikonazolu neovplyvňuje zmena pH v žalúdku.

Distribúcia

Distribučný objem vorikonazolu v rovnovážnom stave sa odhaduje na 4,6 l/kg, čo svedčí pre extenzívnu distribúciu do tkanív. Väzba na plazmatické proteíny sa odhaduje na 58 %. Vzorky cerebrospinálneho moku od 8 pacientov získané v “compassionate programme” (program umožňujúci poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku) vykazovali detegovateľné množstvo vorikonazolu u všetkých pacientov.

Biotransformácia

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

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

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

Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich značkových metabolitov v plazme. Tieto metabolity majú minimálnu antitumorigénnu aktivitu a neprispievajú k celkovej účinnosti vorikonazolu.

Eliminácia

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

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

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

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Pohlavie

V štúdií s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu mladým zdravým ženám boli hodnoty C_{max} a AUC_t o 83 %, resp. o 113 % vyššie než u zdravých mužov (18 – 45 rokov). V rovnakej štúdií sa

nezistili signifikantné rozdiely v $C_{\max}$ a AUC_t medzi zdravými staršími mužmi a zdravými staršími ženami (≥ 65 rokov).

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

Staršie osoby

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

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

Pediatrická populácia

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

Porovnanie farmakokinetických údajov pediatrickej a dospelaj populácie naznačovali, že predpokladaná celková expozícia (AUC_t) u detí po podaní nasycovacej dávky 9 mg/kg *i.v.* bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po *i.v.* nasycovacej dávke 6 mg/kg. Predpokladané celkové expozície u detí po *i.v.* udržiavacích dávkach 4 a 8 mg/kg dvakrát denne boli porovnateľné s expozíciami u dospelých po *i.v.* dávke 3 a 4 mg/kg dvakrát denne. Predpokladaná celková expozícia u detí po perorálnej udržiavacej dávke 9 mg/kg (maximálne 350 mg) dvakrát denne bola porovnateľná s expozíciou u dospelých po perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne. Intravenózna dávka 8 mg/kg poskytne približne 2-násobne vyššiu expozíciu vorikonazolu ako perorálna dávka 9 mg/kg.

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

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

Porucha funkcie obličiek

V klinickej štúdii s jednou perorálnou dávkou (200 mg) u jedincov s normálnou funkciou obličiek a s miernou (klírens kreatinínu 41 – 60 ml/min) až závažnou (klírens kreatinínu < 20 ml/min) poruchou funkcie obličiek nebola farmakokinetika vorikonazolu poruchou funkcie obličiek

signifikantne ovplyvnená. Väzba vorikonazolu na plazmatické proteíny bola podobná u pacientov s rôznym stupňom poruchy obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_t o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh A a B) v porovnaní so zdravými jedincami. Porucha funkcie pečene neovplyvnila väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

V klinickej štúdii s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_t podobná u pacientov so stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku 100 mg dvakrát denne a u subjektov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne. Farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh C) nie sú k dispozícii (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na sledovanie toxicity vorikonazolu pri opakovanom podávaní ukázali, že cieľovým orgánom je pečeň. Hepatotoxicita, ktorá sa objavuje pri plazmatických koncentráciách blízkyh koncentráciám pri terapeutických dávkach u ľudí, je podobná ako pri iných antitumorkách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V reprodukčných štúdiách sa vorikonazol ukázal ako teratogénny u potkanov a embryotoxický u králikov pri rovnakej systémovej expozícii, aká sa dosiahne u ľudí pri terapeutických dávkach. V pre- a postnatálnych vývojových štúdiách na potkanoch pri expozíciách nižších než u ľudí, ktoré sa dosiahnu pri terapeutických dávkach, vorikonazol predlžoval gestáciu a prvú pôrodnú dobu a bol príčinou nepravidelného pôrodu s následkami maternálnej mortality a znižoval perinatálne prežívanie mláďat. Účinok na pôrod je pravdepodobne mediovaný druhovošpecifickými mechanizmami zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antitumorkách. Podávanie vorikonazolu nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov a samíc potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudí v terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
bezvodý koloidný oxid kremičitý
oxid titaničitý (E171)
xantánová guma
citrónan sodný
bezvodá kyselina citrónová
benzoát sodný (E211)
prírodná pomarančová príchuť

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti pripravenej suspenzie je 14 dní.

Pripravená suspenzia: Uchovávať pri teplote do 30 °C. Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna 100 ml fľaška z polyetylénu o vysokej hustote (HDPE) (s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou) obsahuje 45 g prášku na perorálnu suspenziu.

Súčasťou balenia je tiež odmerná nádobka (kalibrovaná na 23 ml), 5 ml injekčná striekačka na perorálne podanie a tlakový násadec na fľašku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na prípravu:

1. Poklepte po fľaške, aby sa prášok uvoľnil.
2. Pridajte 2 odmerné nádobky vody s celkovým objemom 46 ml.
3. Uzatvorenú fľašku približne 1 minútu poriadne pretrepte.
4. Odstráňte uzáver s detskou poistkou. Zatlačte násadec na fľašku do hrdla fľašky.
5. Nasad'ite uzáver.
6. Napíšte dátum expirácie pripravenej suspenzie na štítok fľašky (čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 14 dní).

Objem suspenzie po rekonštitúcii je 75 ml, pričom použiteľný objem je 70 ml.

Pokyny na použitie:

Uzatvorenú fľašku s pripravenou suspenziou pred každým použitím približne 10 sekúnd pretrepte.

Po rekonštitúcii sa má VFEND perorálna suspenzia podávať len pomocou injekčnej striekačky na perorálne podanie, ktorá sa dodáva v každom balení. Ďalšie podrobné informácie o použití nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/212/026

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. februára 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Tablety

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Nemecko

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Taliansko

Prášok na infúzny roztok a prášok na perorálnu suspenziu:

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**
- Karta pacienta na fototoxickosť a SCC:
 - pripomína pacientom riziko fototoxickosti a kožného SCC počas liečby vorikonazolom.
 - pripomína pacientom kedy a ako hlásiť príslušné prejavy a príznaky fototoxickosti a rakoviny kože.
 - pripomína pacientom, aby vykonali kroky na minimalizáciu rizika kožných reakcií a kožného SCC (vyhnutím sa expozícii priamemu slnečnému žiareniu, používaním krému na opaľovanie a ochranného oblečenia) počas liečby vorikonazolom a informovali HCP, ak sa u nich objavia príslušné kožné abnormality.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Blistrové balenie pre 50 mg filmom obalené tablety – balenie po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 50 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg vorikonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 filmom obalené tablety
10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

Zalepené balenie.
Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/212/001 2 filmom obalené tablety
EU/1/02/212/002 10 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/003 14 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/004 20 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/005 28 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/006 30 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/007 50 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/008 56 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/009 100 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/028 2 filmom obalené tablety
EU/1/02/212/029 10 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/030 14 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/031 20 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/032 28 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/033 30 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/034 50 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/035 56 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/036 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

VFEND 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrová fólia pre 50 mg filmom obalené tablety (všetky blisterové balenia)

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 50 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Blistrové balenie pre 200 mg filmom obalené tablety – balenie po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 200 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg vorikonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 filmom obalené tablety
10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
50 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

Zalepené balenie.
Nepoužívajte, ak bola škatuľka otvorená.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/212/013 2 filmom obalené tablety
EU/1/02/212/014 10 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/015 14 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/016 20 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/017 28 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/018 30 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/019 50 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/020 56 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/021 100 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/037 2 filmom obalené tablety
EU/1/02/212/038 10 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/039 14 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/040 20 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/041 28 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/042 30 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/043 50 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/044 56 filmom obalených tabliet
EU/1/02/212/045 100 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

VFEND 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

Blistrová fólia pre 200 mg filmom obalené tablety (všetky blisterové balenia)

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 200 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia papierová škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 200 mg prášok na infúzny roztok
vorikonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.
Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 10 mg vorikonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: sodná soľ sulfobutoxybetadexu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Pred použitím rozpustite a naried'te.
Na intravenózne použitie.
Nepodávať ako bolusovú dávku v injekcii.

Injekčná liekovka na jednorazové použitie
Infúziu podávajte maximálnou rýchlosťou 3 mg/kg za hodinu.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Čas použiteľnosti po rekonštitúcii: 24 hodín, ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/212/025

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALEŠtítok na injekčnej liekovke**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

VFEND 200 mg prášok na infúzny roztok
vorikonazol
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím rekonstituujte a naried'te – pozri písomnú informáciu pre používateľa.
Maximálna rýchlosť infúzie 3 mg/kg/hod.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

200 mg (10 mg/ml)

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia papierová škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
vorikonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 40 mg vorikonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež sacharózu, benzoát sodný (E 211). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu
1 fľaška so 45 g
Odmerná nádobka (kalibrovaná na 23 ml), 5 ml perorálna striekačka a tlakový adaptér na fľašku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie po rozpustení.
Fľašku pred použitím približne 10 sekúnd pretrepte.
Použite injekčnú striekačku dodanú v balení na odmeranie správnej dávky.

Pokyny na prípravu:
Poklepte fľašku, aby sa prášok uvoľnil.
Pridajte 46 ml vody a približne 1 minútu poriadne pretrepte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 14 dní po rozpustení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok: pred rekonštitúciou uchovávajte pri 2 °C až 8 °C v chladničke.

Pripravená perorálna suspenzia:

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnej fľaške.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/212/026

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

VFEND 40 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLEAŠKA

1. NÁZOV LIEKU

VFEND 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
vorikonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml pripravenej suspenzie obsahuje 40 mg vorikonazolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež sacharózu, benzoát sodný (E 211). Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu
45 g

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie po rozpustení.
Fľašku pred použitím približne 10 sekúnd pretrepte.
Použite injekčnú striekačku dodanú v balení na odmeranie správnej dávky.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 14 dní po rozpustení.
Dátum expirácie pripravenej suspenzie:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Prášok: pred rekonštitúciou uchovávajte pri 2 °C až 8 °C v chladničke.

Pripravená perorálna suspenzia:

Uchovávať pri teplote do 30 °C.
Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávať v pôvodnej fľaške.
Fľašku udržiavať dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/212/026

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

VFEND 50 mg filmom obalené tablety VFEND 200 mg filmom obalené tablety vorikonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VFEND a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VFEND
3. Ako užívať VFEND
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VFEND
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VFEND a na čo sa používa

VFEND obsahuje liečivo vorikonazol. VFEND je antimykotikum. Účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast húb, ktoré vyvolávajú infekcie.

Používa sa na liečbu pacientov (dospelých a detí vo veku viac ako 2 roky):

- s invazívnou aspergilózou (typ hubovej infekcie zapríčinennej hubou *Aspergillus spp.*)
- s kandidémiou (iný typ hubovej infekcie zapríčinennej *Candida spp.*) u pacientov bez neutropénie (pacientov, ktorí nemajú nezvyčajne nízky počet bielych krviniek)
- so závažnými invazívnymi infekciami spôsobenými *Candida spp.*, keď sú huby odolné voči flukonazolu (iné antimykotikum)
- so závažnými hubovými infekciami spôsobenými *Scedosporium spp.* alebo *Fusarium spp.* (dva rôzne druhy húb)

VFEND je určený pre pacientov so zhoršujúcimi sa, potenciálne život ohrozujúcimi hubovými infekciami.

Predchádzanie hubovým infekciám u vysoko rizikových pacientov, ktorí sú príjemcami transplantátu kostnej drene.

Tento liek možno užívať len pod dohľadom lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VFEND

Neužívajte VFEND

- ak ste alergický na vorikonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Je veľmi dôležité, aby ste informovali svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate, alebo ste užívali nejaké iné lieky, aj tie, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu alebo rastlinné lieky.

Počas liečby VFENDOM sa nesmú užívať lieky uvedené v nasledovnom zozname:

- terfenadín (používa sa pri alergii)
- astemizol (používa sa pri alergii)
- cisaprid (používa sa pri žalúdočných problémoch)
- pimozid (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- chinidín (používa sa pri nepravidelnom srdcovom rytme)
- ivabradín (používa sa pri príznakoch chronického zlyhávania srdca)
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy)
- efavirenz (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 400 mg a viac raz denne
- karbamazepín (používa sa na liečbu kŕčov)
- fenobarbital (používa sa pri závažnej nespavosti a kŕčoch)
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín; používajú sa na migrénu)
- sirolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- ritonavir (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 400 mg a viac dvakrát denne
- ľubovník bodkovaný (rastlinný doplnok)
- naloxegol (používa sa na liečbu zápchy, spôsobenej najmä liekmi proti bolesti, nazývanými opiáty (napr. morfín, oxykodón, fentanyl, tramadol, kodeín))
- tolvaptán (používa sa na liečbu hyponatriémie (nízke hladiny sodíka v krvi) alebo na spomalenie zhoršovania funkcie obličiek u pacientov s polycystickým ochorením obličiek)
- lurazidón (používa sa na liečbu depresie)
- venetoklax (používa sa na liečbu pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou - CLL)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať VFEND, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali alergickú reakciu na iné azoly
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie pečene. Ak máte ochorenie pečene, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku VFENDU. Váš lekár vám bude tiež počas liečby VFENDOM sledovať funkciu pečene vyšetrením krvi
- ak viete, že máte kardiomyopatiu, nepravidelný srdcový rytmus, pomalú srdcovú frekvenciu alebo odchýlky na elektrokardiograme (EKG) nazývané „syndróm predĺženého QTc intervalu“

Počas liečby sa vyhýbajte akémukoľvek slnečnému svetlu a nevystavujte sa na slnku. Je dôležité zakryť si časti pokožky, ktoré sú vystavené slnku a používať krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF –sun protection factor), nakoľko sa môže zvýšiť citlivosť kože na slnečné UV (ultrafialové) lúče. Toto môže byť ďalej zvýšené v dôsledku iných liekov, ktoré zvyšujú citlivosť kože na slnečné svetlo, ako napríklad metotrexát. Tieto opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

Počas liečby VFENDOM:

- okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne
 - spálenie pokožky slnkom
 - závažná kožná vyrážka alebo pľuzgiere
 - bolesť kostí

Ak sa u vás vyvinie poškodenie kože uvedené vyššie, váš lekár vám môže odporučiť návštevu dermatológa, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, či sú pre vás dôležité pravidelné návštevy. Existuje malé riziko, že sa u vás pri dlhodobom užívaní lieku VFEND môže vyvinúť rakovina kože.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinú príznaky „nedostatočnosti nadobličiek“, pri ktorej nadobličky nevytvárajú primerané množstvá určitých steroidných hormónov, ako je kortizol, ktoré môžu viesť k príznakom ako: chronická alebo dlhodobá únava, svalová slabosť, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti, bolesť brucha.

Ak sa u vás objavia príznaky „Cushingovho syndrómu“, kedy telo produkuje príliš veľa hormónu kortizolu, čo môže viesť k príznakom, ako napríklad: prírastok telesnej hmotnosti, tukový hrb medzi ramenami, zaokrúhlená tvár, stmavnutie kože na bruchu, stehnách, prsiach a ramenách, stenčenie kože, ľahká tvorba modrín, vysoká hladina cukru v krvi, nadmerný rast chlpov a vlasov, nadmerné potenie, povedzte to svojmu lekárovi.

Váš lekár musí sledovať funkciu vašej pečene a obličiek vyšetrením krvi.

Deti a dospievajúci

VFEND sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a VFEND

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to prosím svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu pri súbežnom užívaní s VFENDOM ovplyvňovať účinok VFENDU a naopak, VFEND môže ovplyvňovať účinok iných liekov.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledovný liek, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súbežnému užívaniu s VFENDOM:

- ritonavir (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 100 mg dvakrát denne,
- glasdegib (používa sa na liečbu rakoviny) – ak potrebujete používať oba lieky, váš lekár bude často sledovať váš srdcový rytmus.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súbežnému užívaniu s VFENDOM, alebo sa môže vyžadovať úprava dávky vorikonazolu:

- rifabutín (používa sa na liečbu tuberkulózy). Ak ste už liečení rifabutínom, bude potrebné sledovať váš krvný obraz a vedľajšie účinky rifabutínu
- fenytoín (používa sa na liečbu epilepsie). Ak ste už liečení fenytoínom, počas liečby VFENDOM bude potrebné sledovať koncentráciu fenytoínu vo vašej krvi a vaša dávka môže byť upravená.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, pretože sa u nich môže vyžadovať úprava dávkovania alebo monitorovanie, či tieto lieky a/alebo VFEND majú stále žiaduci účinok:

- warfarín a iné antikoagulanty (napr. fenprokumon, acenokumarol; používajú sa na zníženie zrážanlivosti krvi)
- cyklosporín (používa sa u pacientov po transplantácii)
- takrolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- deriváty sulfonylurey (napr. tolbutamid, glipizid a glyburid) (používajú sa pri cukrovke)
- statíny (napr. atorvastatín, simvastatín) (používajú sa na zníženie cholesterolu)
- benzodiazepíny (napr. midazolam, triazolam) (používajú sa pri závažnej nespavosti a strese)
- omeprazol (používa sa na liečbu vredov)
- perorálne kontraceptíva (ak užívate VFEND počas užívania perorálnych kontraceptív, môžete dostať vedľajšie účinky, ako sú nevoľnosť a menštruačné ťažkosti)
- alkaloidy z Vinca rosea (napr. vinkristín a vinblastín) (používajú sa pri liečbe rakoviny)
- inhibítory tyrozínkinázy (napr. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (používajú sa na liečbu rakoviny)
- tretinoín (používa sa na liečbu leukémie)
- indinavir a iné inhibítory HIV proteáz (používajú sa na liečbu HIV)

- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz, delavirdín, nevirapín) (používajú sa na liečbu HIV) (niektoré dávky efavirenu sa NEMÔŽU užívať v rovnakom čase ako VFEND)
- metadón (používa sa na liečbu závislosti na heroíne)
- alfentanil a fentanyl a ostatné krátkodobo účinkujúce opiáty, ako je sufentanil (lieky proti bolestiam používané pri operáciách)
- oxykodón a iné dlhodobo účinkujúce opiáty, ako je hydrokodón (používajú sa pri stredne závažnej a závažnej bolesti)
- nesteroidové antiflogistiká (napr. ibuprofén, diklofenak) (používajú sa na liečbu bolesti a zápalu)
- flukonazol (používa sa na hubové infekcie)
- everolimus (používa sa na liečbu pokročilej rakoviny obličiek a u pacientov po transplantácii)
- letermovir (používa sa ako prevencia ochorenia spôsobeného cytomegalovírusom (CMV) po transplantácii kostnej drene)
- ivakaftor: používaný na liečbu cystickej fibrózy
- flukloxacilín (antibiotikum používané proti bakteriálnym infekciám)

Tehotenstvo a dojčenie

VFEND sa nesmie užívať počas tehotenstva, ak to nenariadi lekár. Plodné ženy musia užívať účinnú antikoncepciu. Kontaktujte okamžite svojho lekára, ak otehotníte počas liečby VFENDOM.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

VFEND môže spôsobiť zahmlené videnie alebo nepríjemnú citlivosť na svetlo. Počas trvania príznakov nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje. Kontaktujte svojho lekára, ak sa toto u vás prejaví.

VFEND obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára ešte pred užitím VFENDU.

VFEND obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 50 mg tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 200 mg tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať VFEND

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám stanoví dávku podľa vašej hmotnosti a typu infekcie, ktorú máte.

Odporúčaná dávka pre dospelých (vrátane starších pacientov) je nasledovná:

	Tablety	
	<u>Pacienti s hmotnosťou 40 kg a viac</u>	<u>Pacienti s hmotnosťou menšou ako 40 kg</u>
Dávka počas prvých 24 hodín (nasyčovacia dávka)	400 mg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín	200 mg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	200 mg dvakrát denne	100 mg dvakrát denne

V závislosti od vašej odpovede na liečbu váš lekár môže zvýšiť dennú dávku na 300 mg dvakrát denne.

Ak máte miernu až stredne závažnú cirhózu, lekár môže rozhodnúť o znížení dávky.

Použitie u detí a dospelých

Odporúčaná dávka pre deti a dospelých je nasledovná:

	Tablety	
	Deti vo veku 2 až menej ako 12 rokov a dospelí vo veku 12 až 14 rokov s hmotnosťou menšou ako 50 kg	Dospelí vo veku 12 až 14 rokov s hmotnosťou 50 kg alebo viac; a všetci ostatní dospelí starší ako 14 rokov
Dávka počas prvých 24 hodín (nasyčovacia dávka)	Vaša liečba začne vo forme infúzie	400 mg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	9 mg/kg dvakrát denne (maximálna dávka 350 mg dvakrát denne)	200 mg dvakrát denne

V závislosti od vašej odpovede na liečbu váš lekár môže zvýšiť alebo znížiť dennú dávku.

- Tablety sa majú podávať len v prípade, ak je dieťa schopné tablety prehltnúť.

Tabletu užite aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo jednu hodinu po jedle. Tabletu prehltnite celú s malým množstvom vody.

Ak vy alebo vaše dieťa užívate VFEND na predchádzanie hubovým infekciám, váš lekár môže zastaviť podávanie VFENDU, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa objavia vedľajšie účinky súvisiace s liečbou.

Ak užijete viac VFENDU, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako máte predpísané (alebo ak niekto iný užije vaše tablety), musíte sa poradiť s lekárom alebo okamžite vyhľadať najbližšiu lekársku pohotovosť. Zoberte so sebou aj škatuľku s tabletami VFEND. Môže sa u vás objaviť nezvyčajná neznášanlivosť svetla ako následok užívania väčšieho množstva VFENDU, ako je potrebné.

Ak zabudnete užiť VFEND

Je dôležité, aby ste užívali tablety VFEND pravidelne v ten istý čas každý deň. Ak zabudnete užiť jednu dávku, ďalšiu dávku užite v najbližšom predpísanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať VFEND

Potvrdilo sa, že keď užívate všetky dávky v predpísaných časových intervaloch, môže to značne zvýšiť účinnosť lieku. Preto je dôležité, aby ste VFEND užívali tak, ako je to popísané vyššie, kým vám lekár nenariadi liečbu ukončiť.

VFEND užívajte dovtedy, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali. Liečbu neprerušujte predčasne, lebo vaše infekčné ochorenie nemusí byť vyliečené. Pacienti s oslabeným imunitným systémom a pacienti s ťažkými infekciami môžu vyžadovať dlhodobú liečbu, aby sa zabránilo návratu infekcie.

Keď váš lekár ukončí liečbu VFENDOM, nemali by ste pociťovať žiadne príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa nejaké vedľajšie účinky objavia, väčšinou bývajú mierne a prechodné. Avšak niektoré môžu byť závažné a vyžadujú si lekársku starostlivosť.

Závažné vedľajšie účinky – Prestaňte užívať VFEND a okamžite vyhľadajte lekára

- vyrážka
- žltacka; zmeny vo výsledkoch krvných vyšetrení funkcie pečene
- pankreatitída (zápal pankreasu)

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- porucha zraku (zmeny videnia vrátane rozmazaného videnia, zmeny vnímania farieb, nezvyčajnej znášanlivosti vizuálneho vnímania svetla, farboslepoty, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, videnia pohybujúcich sa predmetov, videnia iskričiek, vizuálnej aury, zníženej zrakovkej ostrosti, zrakovkej jasnosti, straty časti zvyčajného zrakového poľa, videnia bodiek pred očami)
- horúčka
- vyrážka
- nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka
- bolesť hlavy
- opuch končatín
- bolesti žalúdka
- ťažkosti s dýchaním
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zápal prínosových dutín, zápal dŕasien, zimnica, slabosť
- nízky počet niektorých typov (vrátane závažného) červených (niekedy súvisiaci s imunitou) a/alebo bielych krviniek (niekedy s horúčkou), nízky počet buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi
- nízka hladina cukru v krvi, nízka hladina draslíka v krvi, nízka hladina sodíka v krvi
- úzkosť, depresia, zmätenosť, nepokoj, nespavosť, halucinácie
- záchvaty kŕčov, tras alebo nekontrolovateľné pohyby svalov, mravčenie alebo nezvyčajné pocity na pokožke, zvýšenie svalového napätia, ospalosť, závraty
- krvácanie v oku

- problémy so srdcovým rytmom vrátane veľmi rýchleho tlkotu srdca, veľmi pomalého tlkotu srdca, mdloby
- nízky tlak krvi, zápal žíl (ktorý môže súvisieť s vytvorením krvnej zrazeniny)
- akútne sťažené dýchanie, bolesti na hrudníku, opuch tváre (ústa, pery a okolie očí), nahromadenie tekutín v pľúcach
- zápcha, porucha trávenia, zápal pier
- žltacka, zápal pečene a poškodenie pečene,
- kožné vyrážky, ktoré môžu viesť k závažným pľuzgierom a odlupovaniu pokožky, charakteristické rovnou červenou plochou, ktorá je pokrytá malými zbiehajúcimi sa hrčkami, sčervenanie kože
- svrbenie
- vypadávanie vlasov
- bolesť chrbta
- zlyhanie obličiek, krv v moči, zmeny vo výsledkoch vyšetrení funkcie obličiek
- spálenie slnkom alebo závažná kožná reakcia po vystavení sa svetlu alebo slnku
- rakovina kože

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- príznaky podobné chrípke, podráždenie a zápal tráviaceho traktu, zápal tráviaceho traktu spôsobujúci hnačku spojenú s užívaním antibiotika, zápal lymfatických ciev
- zápal tenkého tkaniva, ktorým je vystlaná vnútorná stena brucha a ktoré pokrýva brušné orgány
- zväčšené lymfatické uzliny (niekedy bolestivé), zlyhanie kostnej drene, zvýšený počet eozinofilov
- znížená činnosť nadobličiek, znížená funkcia štítnej žľazy
- zmenená funkcia mozgu, príznaky podobné Parkinsonovej chorobe, poškodenie nervových vlákien, ktoré vedie k znecitliveniu, bolesti, mravčeniu alebo páleniu v rukách alebo na chodidlách
- problémy s rovnováhou alebo koordináciou
- opuch mozgu
- dvojité videnie, závažné stavy postihujúce oči zahŕňajúce: bolesť a zápal očí a očných viečok, nezvyčajné pohyby očí, poškodenie očného nervu, ktoré vedie k poruche zraku, opuch terča zrakového nervu
- znížená citlivosť na dotyk
- nezvyčajné vnímanie chuti
- ťažkosti so sluchom, zvonenie v ušiach, závraty
- zápal niektorých vnútorných orgánov – podžalúdkovej žľazy a dvanástnika, opuch a zápal jazyka
- zväčšená pečeň, zlyhanie pečene, ochorenie žlčníka, žlčové kamene
- zápal kĺbov, zápal žíl pod pokožkou (ktorý môže byť spojený s tvorbou krvných zrazenín)
- zápal obličiek, bielkoviny v moči, poškodenie obličky
- veľmi rýchla frekvencia srdca alebo nepravidelný tlkot srdca, niekedy s premenlivými elektrickými impulzmi
- nezvyčajný elektrokardiogram (EKG)
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi
- alergické kožné reakcie (niekedy závažné) vrátane život ohrozujúceho stavu, pri ktorom dochádza k bolestivým pľuzgierom a vredom kože a slizničných membrán, najmä v ústach , zápal pokožky, žihľavka, začervenanie a podráždenie pokožky, červené alebo fialové sfarbenie pokožky, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, ekzém
- reakcie v mieste podania infúzie
- alergická reakcia alebo zhoršená imunitná odpoveď
- zápal tkaniva v okolí kosti

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zvýšená funkcia štítnej žľazy
- zhoršenie funkcie mozgu, ktoré predstavuje závažnú komplikáciu ochorenia pečene

- odumretie väčšiny vlákien v zrkovom nerve, zakalenie rohovky, mimovoľný pohyb oka
- precitlivosť na svetlo spôsobujúca vznik pľuzgierov
- porucha, pri ktorej imunitný systém napáda časť periférneho nervového systému
- problémy so srdcovým rytmom alebo problémy s vedením vzruchov (niekedy život ohrozujúce)
- život ohrozujúca alergická reakcia
- porucha systému zodpovedného za zrážanie krvi
- alergické kožné reakcie (niekedy závažné) zahŕňajúce rýchly opuch (edém) kože, podkožného tkaniva, slizničných a podslizničných tkanív, svrbíace alebo bolestivé fľaky zhrubnutej, červenej pokožky so striebornými šupinami pokožky, podráždenie pokožky a slizničných membrán, život ohrozujúce ochorenie kože, pri ktorom dochádza k odlupovaniu veľkých častí pokožky, najvrchnejšej časti kože, od vrstiev kože pod ňou
- malé, suché, šupinaté kožné fľaky niekedy so zhrubnutým alebo zrohovateným povrchom

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou:

- pehy a pigmentové škvrny

Ďalšie významné vedľajšie účinky, ktorých častosť výskytu nie je známa, ale ktoré treba okamžite nahlásiť svojmu lekárovi:

- červené, šupinaté fľaky alebo ranky na pokožke prstencovitého tvaru, ktoré môžu byť príznakom autoimunitného ochorenia, nazývaného kožný lupus erythematosus

Keďže je známe, že VFEND postihuje pečeň a obličky, váš lekár musí kontrolovať funkciu vašej pečene a obličiek pravidelnými krvnými testami. Poradte sa, prosím, so svojim lekárom, ak máte nejaké bolesti žalúdka, alebo vaša stolica zmení konzistenciu.

U pacientov dlhodobo liečených VFENDOM sa zaznamenali prípady rakoviny kože.

Spálenie slnkom alebo závažná reakcia po vystavení sa svetlu alebo slnku sa častejšie objavovali u detí. Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa objavia problémy s pokožkou, váš lekár vás môže odoslať na vyšetrenie ku kožnému lekárovi, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, že sú pre vás alebo vaše dieťa nevyhnutné pravidelné vyšetrenia. U detí sa častejšie pozorovali aj zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Ak niektorý z týchto príznakov pretrváva, alebo začne byť obťažujúci, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VFEND

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VFEND obsahuje

- Liečivo je vorikonazol. Každá tableta obsahuje buď 50 mg vorikonazolu (VFEND 50 mg filmom obalené tablety) alebo 200 mg vorikonazolu (VFEND 200 mg filmom obalené tablety)
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, predželatinovaný škrob, sodná soľ kroskarmelózy, povidón a stearát horečnatý, ktoré tvoria jadro tablety a hypromelóza, oxid titaničitý (E171), monohydrát laktózy a triacetín, ktoré tvoria filmovú vrstvu (pozri časť 2, VFEND 50 mg filmom obalené tablety alebo VFEND 200 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu a sodík).

Ako vyzerá VFEND a obsah balenia

VFEND 50 mg filmom obalené tablety sa dodávajú ako biele až takmer biele okrúhle filmom obalené tablety s označením Pfizer na jednej strane a VOR50 na opačnej strane.

VFEND 200 mg filmom obalené tablety sa dodávajú ako biele až takmer biele filmom obalené tablety v tvare kapsuly s označením Pfizer na jednej strane a VOR200 na opačnej strane.

VFEND 50 mg filmom obalené tablety a VFEND 200 mg filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko

Výrobcovia

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen,
Nemecko

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Písomná informácia pre používateľa

VFEND 200 mg prášok na infúzny roztok vorikonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

- Čo je VFEND a na čo sa používa
- Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete VFEND
- Ako používať VFEND
- Možné vedľajšie účinky
- Ako uchovávať VFEND
- Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VFEND a na čo sa používa

VFEND obsahuje liečivo vorikonazol. VFEND je antimykotikum. Účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast húb, ktoré vyvolávajú infekcie.

Používa sa na liečbu pacientov (dospelých a detí vo veku viac ako 2 roky):

- s invazívnou aspergilózou (typ hubovej infekcie zapríčinennej hubou *Aspergillus spp.*)
- s kandidémiou (iný typ hubovej infekcie zapríčinennej *Candida spp.*) u pacientov bez neutropénie (pacientov, ktorí nemajú nezvyčajne nízky počet bielych krviniek)
- so závažnými invazívnymi infekciami spôsobenými *Candida spp.*, keď sú huby odolné voči flukonazolu (iné antimykotikum)
- so závažnými hubovými infekciami spôsobenými *Scedosporium spp.* alebo *Fusarium spp.* (dva rôzne druhy húb)

VFEND je určený pre pacientov so zhoršujúcimi sa, potenciálne život ohrozujúcimi hubovými infekciami.

Predchádzanie hubovým infekciám u vysoko rizikových pacientov, ktorí sú príjemcami transplantátu kostnej drene.

Tento liek možno používať len pod dohľadom lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete VFEND

Nepoužívajte VFEND

- ak ste alergický na liečivo vorikonazol alebo na sodnú soľ sulfobutoxybetadexu (uvedenú v časti 6).

Je veľmi dôležité, aby ste informovali svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate, alebo ste užívali nejaké iné lieky, aj tie, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu alebo rastlinné lieky.

Počas liečby VFENDOM sa nesmú užívať lieky uvedené v nasledovnom zozname:

- terfenadín (používa sa pri alergii)
- astemizol (používa sa pri alergii)
- cisaprid (používa sa pri žalúdočných problémoch)
- pimozid (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- chinidín (používa sa pri nepravidelnom srdcovom rytme)
- ivabradín (používa sa pri príznakoch chronického zlyhávania srdca)
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy)
- efavirenz (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 400 mg a viac raz denne
- karbamazepín (používa sa na liečbu kŕčov)
- fenobarbital (používa sa pri závažnej nespavosti a kŕčoch)
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín; používajú sa na migrénu)
- sirolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- ritonavir (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 400 mg a viac dvakrát denne
- ľubovník bodkovaný (rastlinný doplnok)
- naloxegol (používa sa na liečbu zápchy, spôsobenej najmä liekmi proti bolesti, nazývanými opiáty (napr. morfín, oxykodón, fentanyl, tramadol, kodeín))
- tolvaptán (používa sa na liečbu hyponatriémie (nízke hladiny sodíka v krvi) alebo na spomalenie zhoršovania funkcie obličiek u pacientov s polycystickým ochorením obličiek)
- lurazidón (používa sa na liečbu depresie)
- venetoklax (používa sa na liečbu pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou - CLL)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať VFEND, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali alergickú reakciu na iné azoly
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie pečene. Ak máte ochorenie pečene, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku VFENDU. Váš lekár vám bude tiež počas liečby VFENDOM sledovať funkciu pečene vyšetrením krvi
- ak viete, že máte kardiomyopatiu, nepravidelný srdcový rytmus, pomalú srdcovú frekvenciu alebo odchýlky na elektrokardiograme (EKG) nazývané „syndróm predĺženého QTc intervalu“

Počas liečby sa vyhýbajte akémukoľvek slnečnému svetlu a nevystavujte sa na slnku. Je dôležité zakryť si časti pokožky, ktoré sú vystavené slnku a používať krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF –sun protection factor), nakoľko sa môže zvýšiť citlivosť kože na slnečné UV (ultrafialové) lúče. Toto môže byť ďalej zvýšené v dôsledku iných liekov, ktoré zvyšujú citlivosť kože na slnečné svetlo, ako napríklad metotrexát. Tieto opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

Počas liečby VFENDOM:

- okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne
 - spálenie pokožky slnkom
 - závažná kožná vyrážka alebo pľuzgiere
 - bolesť kostí

Ak sa u vás vyvinie poškodenie kože uvedené vyššie, váš lekár vám môže odporučiť návštevu dermatológa, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, či sú pre vás dôležité pravidelné návštevy. Existuje malé riziko, že sa u vás pri dlhodobom používaní lieku VFEND môže vyvinúť rakovina kože.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinú príznaky „nedostatočnosti nadobličiek“, pri ktorej nadobličky nevytvárajú primerané množstvá určitých steroidných hormónov, ako je kortizol, ktoré môžu viesť k príznakom ako: chronická alebo dlhodobá únava, svalová slabosť, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti, bolesť brucha.

Ak sa u vás objavia príznaky „Cushingovho syndrómu“, kedy telo produkuje príliš veľa hormónu kortizolu, čo môže viesť k príznakom, ako napríklad: prírastok telesnej hmotnosti, tukový hrb medzi ramenami, zaokrúhlená tvár, stmavnutie kože na bruchu, stehnách, prsiach a ramenách, stenšenie kože,

ľahká tvorba modrín, vysoká hladina cukru v krvi, nadmerný rast chlpov a vlasov, nadmerné potenie, povedzte to svojmu lekárovi.

Váš lekár musí sledovať funkciu vašej pečene a obličiek vyšetrením krvi.

Deti a dospievajúci

VFEND sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a VFEND

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu pri súbežnom užívaní s VFENDOM ovplyvňovať účinok VFENDU a naopak, VFEND môže ovplyvňovať účinok iných liekov.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledovný liek, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súbežnému používaniu s VFENDOM:

- ritonavir (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 100 mg dvakrát denne,
- glasdegib (používa sa na liečbu rakoviny) – ak potrebujete používať oba lieky, váš lekár bude často sledovať váš srdcový rytmus.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súbežnému používaniu s VFENDOM, alebo sa môže vyžadovať úprava dávky vorikonazolu:

- rifabutín (používa sa na liečbu tuberkulózy). Ak ste už liečení rifabutínom, bude potrebné sledovať váš krvný obraz a vedľajšie účinky rifabutínu.
- fenytoín (používa sa na liečbu epilepsie). Ak ste už liečení fenytoínom, počas liečby VFENDOM bude potrebné sledovať koncentráciu fenytoínu vo vašej krvi a vaša dávka môže byť upravená.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, pretože sa u nich môže vyžadovať úprava dávkovania alebo monitorovanie, či tieto lieky a/alebo VFEND majú stále žiaduci účinok:

- warfarín a iné antikoagulanty (napr. fenpropion, acenokumarol; používajú sa na zníženie zrážanlivosti krvi)
- cyklosporín (používa sa u pacientov po transplantácii)
- takrolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- deriváty sulfonyley (napr. tolbutamid, glipizid a glyburid) (používajú sa pri cukrovke)
- statíny (napr. atorvastatín, simvastatín) (používajú sa na zníženie cholesterolu)
- benzodiazepíny (napr. midazolam, triazolam) (používajú sa pri závažnej nespavosti a strese)
- omeprazol (používa sa na liečbu vredov)
- perorálne kontraceptíva (ak užívate VFEND počas užívania perorálnych kontraceptív, môžete dostať vedľajšie účinky, ako sú nevoľnosť a menštruačné ťažkosti)
- alkaloidy z Vinca rosea (napr. vinkristín a vinblastín) (používajú sa pri liečbe rakoviny)
- inhibítory tyrozínkinázy (napr. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (používajú sa na liečbu rakoviny)
- tretinoín (používa sa na liečbu leukémie)
- indinavir a iné inhibítory HIV proteáz (používajú sa na liečbu HIV)
- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz, delavirdín, nevirapín) (používajú sa na liečbu HIV) (niektoré dávky efavirenu sa NEMÔŽU užívať v rovnakom čase ako VFEND)
- metadón (používa sa na liečbu závislosti na heroíne)

- alfentanil a fentanyl a ostatné krátkodobé účinkujúce opiáty, ako je sufentanil (lieky proti bolestiam používané pri operáciách)
- oxykodón a iné dlhodobé účinkujúce opiáty, ako je hydrokodón (používajú sa pri stredne závažnej a závažnej bolesti)
- nesteroidové antiflogistiká (napr. ibuprofén, diklofenak) (používajú sa na liečbu bolesti a zápalu)
- flukonazol (používa sa na hubové infekcie)
- everolimus (používa sa na liečbu pokročilej rakoviny obličiek a u pacientov po transplantácii)
- letermovir (používa sa ako prevencia ochorenia spôsobeného cytomegalovírusom (CMV) po transplantácii kostnej drene)
- ivakaftor: používaný na liečbu cystickej fibrózy
- flukloxacilín (antibiotikum používané proti bakteriálnym infekciám)

Tehotenstvo a dojčenie

VFEND sa nesmie používať počas tehotenstva, ak to nenariadi lekár. Plodné ženy musia užívať účinnú antikoncepciu. Kontaktujte okamžite svojho lekára, ak otehotníte počas liečby VFENDOM.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

VFEND môže spôsobiť zahmlené videnie alebo nepríjemnú citlivosť na svetlo. Počas trvania príznakov nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje. Povedzte to svojmu lekárovi, ak sa toto u vás prejaví.

VFEND obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 221 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej injekčnej liekovke. To zodpovedá 11 % WHO maximálneho odporúčaného denného príjmu sodíka pre dospelých v potrave.

VFEND obsahuje cyklodextríny

Tento liek obsahuje 3 200 mg cyklodextrínov v každej injekčnej liekovke, čo po rekonštituovaní v 20 ml zodpovedá 160 mg/ml. Ak máte ochorenie obličiek, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako dostanete tento liek.

3. Ako používať VFEND

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám stanoví dávku podľa vašej hmotnosti a typu infekcie, ktorú máte.

Váš lekár vám môže zmeniť dávku v závislosti od vášho zdravotného stavu.

Odporúčaná dávka pre dospelých (vrátane starších pacientov) je nasledovná:

	Intravenózne
Dávka počas prvých 24 hodín (nasyčovacia dávka)	6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	4 mg/kg dvakrát denne

V závislosti od vašej odpovede na liečbu váš lekár môže znížiť dávku na 3 mg/kg dvakrát denne.

Ak máte miernu až stredne závažnú cirhózu, lekár môže rozhodnúť o znížení dávky.

Použitie u detí a dospelých

Odporúčaná dávka pre deti a dospelých je nasledovná:

	Intravenózne	
	Deti vo veku 2 až menej ako 12 rokov a dospelí vo veku 12 až 14 rokov s hmotnosťou menšou ako 50 kg	Dospelí vo veku 12 až 14 rokov s hmotnosťou 50 kg alebo viac; a všetci ostatní dospelí starší ako 14 rokov
Dávka počas prvých 24 hodín (nasyťovacia dávka)	9 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín	6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	8 mg/kg dvakrát denne	4 mg/kg dvakrát denne

V závislosti od vašej odpovede na liečbu váš lekár môže zvýšiť alebo znížiť dennú dávku.

VFEND prášok na infúziu rozpustí a následne nariedi na správnu koncentráciu lekárnik v nemocnici alebo zdravotná sestra. (Ďalšie informácie nájdete na konci tohto textu.)

Liek vám podajú v intravenózne infúzii (do žily) rýchlosťou maximálne 3 mg/kg za hodinu počas 1 až 3 hodín.

Ak vy alebo vaše dieťa užívate VFEND na predchádzanie hubovým infekciám, váš lekár môže zastaviť podávanie VFENDU, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa objavia vedľajšie účinky súvisiace s liečbou.

Ak sa zabudlo na dávku VFENDU

Keďže liečba prebieha pod prísny dohľadom lekára, vynechanie dávky je málo pravdepodobné. Ak si však myslíte, že sa na dávku zabudlo, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prestanete užívať VFEND

Liečba VFENDOM potrvá podľa odporúčania vášho lekára, avšak liečba VFEND práškom na infúziu nemá trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

Pacienti s oslabeným imunitným systémom a pacienti s ťažkými infekciami môžu vyžadovať dlhodobú liečbu, aby sa zabránilo návratu infekcie. Z infúznej liečby môžete prejsť na liečbu tabletami, akonáhle sa váš stav zlepší.

Keď váš lekár ukončí liečbu VFENDOM, nemali by ste pociťovať žiadne príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa nejaké vedľajšie účinky objavia, väčšinou bývajú mierne a prechodné. Avšak niektoré môžu byť závažné a vyžadujú si lekársku starostlivosť.

Závažné vedľajšie účinky – Prestaňte používať VFEND a okamžite vyhľadajte lekára

- vyrážka

- žltacka; zmeny vo výsledkoch krvných vyšetrení funkcie pečene
- pankreatitída (zápal pankreasu)

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- porucha zraku (zmeny videnia vrátane rozmazaného videnia, zmeny vnímania farieb, nezvyčajnej znášanlivosti vizuálneho vnímania svetla, farboslepoty, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, videnia pohybujúcich sa predmetov, videnia iskričiek, vizuálnej aury, zníženej zrakovkej ostrosti, zrakovkej jasnosti, straty časti zvyčajného zrakového poľa, videnia bodiek pred očami)
- horúčka
- vyrážka
- nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka
- bolesť hlavy
- opuch končatín
- bolesti žalúdka
- ťažkosti s dýchaním
- zvýšené hladiny pečenejých enzýmov

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zápal prínosových dutín, zápal d'asien, zimnica, slabosť
- nízky počet niektorých typov (vrátane závažného) červených (niekedy súvisiaci s imunitou) a/alebo bielych krviniek (niekedy s horúčkou), nízky počet buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi
- nízka hladina cukru v krvi, nízka hladina draslíka v krvi, nízka hladina sodíka v krvi
- úzkosť, depresia, zmätenosť, nepokoj, nespavosť, halucinácie
- záchvaty kŕčov, tras alebo nekontrolovateľné pohyby svalov, mravčenie alebo nezvyčajné pocity na pokožke, zvýšenie svalového napätia, ospalosť, závraty
- krvácanie v oku
- problémy so srdcovým rytmom vrátane veľmi rýchleho tlkotu srdca, veľmi pomalého tlkotu srdca, mdloby
- nízky tlak krvi, zápal žíl (ktorý môže súvisieť s vytvorením krvnej zrazeniny)
- akútne sťažené dýchanie, bolesti na hrudníku, opuch tváre (úst, pery a okolie očí), nahromadenie tekutín v pľúcach
- zápcha, porucha trávenia, zápal pier
- žltacka, zápal pečene a poškodenie pečene
- kožné vyrážky, ktoré môžu viesť k závažným pľuzgierom a odlupovaniu pokožky, charakteristické rovnou červenou plochou, ktorá je pokrytá malými zbiehajúcimi sa hrčkami, sčervenanie kože
- svrbenie
- vypadávanie vlasov
- bolesť chrbta
- zlyhanie obličiek, krv v moči, zmeny vo výsledkoch vyšetrení funkcie obličiek
- spálenie slnkom alebo závažná kožná reakcia po vystavení sa svetlu alebo slnku
- rakovina kože

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- príznaky podobné chrípke, podráždenie a zápal tráviaceho traktu, zápal tráviaceho traktu spôsobujúci hnačku spojenú s užívaním antibiotika, zápal lymfatických ciev
- zápal tenkého tkaniva, ktorým je vystlaná vnútorná stena brucha a ktoré pokrýva brušné orgány,
- zväčšené lymfatické uzliny (niekedy bolestivé), zlyhanie kostnej drene, zvýšený počet eozinofilov
- znížená činnosť nadobličiek, znížená funkcia štítnej žľazy

- zmenená funkcia mozgu, príznaky podobné Parkinsonovej chorobe, poškodenie nervových vlákien, ktoré vedie k znecitliveniu, bolesti, mravčeniu alebo páleniu v rukách alebo na chodidlách
- problémy s rovnováhou alebo koordináciou
- opuch mozgu
- dvojité videnie, závažné stavy postihujúce oči zahŕňajúce: bolesť a zápal očí a očných viečok, nezvyčajné pohyby očí, poškodenie očného nervu, ktoré vedie k poruche zraku, opuch terča zrakového nervu
- znížená citlivosť na dotyk
- nezvyčajné vnímanie chuti
- ťažkosti so sluchom, zvonenie v ušiach, závraty
- zápal niektorých vnútorných orgánov – podžalúdkovej žľazy a dvanástnika, opuch a zápal jazyka
- zväčšená pečeň, zlyhanie pečene, ochorenie žlčníka, žlčové kamene,
- zápal kĺbov, zápal žíl pod pokožkou (ktorý môže byť spojený s tvorbou krvných zrazenín)
- zápal obličiek, bielkoviny v moči, poškodenie obličky
- veľmi rýchla frekvencia srdca alebo nepravidelný tlkot srdca, niekedy s premenlivými elektrickými impulzmi
- nezvyčajný elektrokardiogram (EKG)
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi
- alergické kožné reakcie (niekedy závažné) vrátane život ohrozujúceho stavu, pri ktorom dochádza k bolestivým pľuzgierom a vredom kože a slizničných membrán, najmä v ústach, zápal pokožky, žihľavka, začervenanie a podráždenie pokožky, červené alebo fialové sfarbenie pokožky, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, ekzém
- reakcie v mieste podania infúzie
- alergická reakcia alebo zhoršená imunitná odpoveď
- zápal tkaniva v okolí kosti

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zvýšená funkcia štítnej žľazy
- zhoršenie funkcie mozgu, ktoré predstavuje závažnú komplikáciu ochorenia pečene
- odumretie väčšiny vlákien v zrakovom nerve, zakalenie rohovky, mimovoľný pohyb oka
- precitlivenosť na svetlo spôsobujúca vznik pľuzgierov
- porucha, pri ktorej imunitný systém napáda časť periférneho nervového systému
- problémy so srdcovým rytmom alebo problémy s vedením vzruchov (niekedy život ohrozujúce)
- život ohrozujúca alergická reakcia
- porucha systému zodpovedného za zrážanie krvi
- alergické kožné reakcie (niekedy závažné) zahŕňajúce rýchly opuch (edém) kože, podkožného tkaniva, slizničných a podslizničných tkanív, svrbíace alebo bolestivé fľaky zhrubnutej, červenej pokožky so striebornými šupinami pokožky, podráždenie pokožky a slizničných membrán, život ohrozujúce ochorenie kože, pri ktorom dochádza k odlupovaniu veľkých častí pokožky, najvrchnejšej časti kože, od vrstiev kože pod ňou
- malé, suché, šupinaté kožné fľaky niekedy so zhrubnutým alebo zrohovateným povrchom

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou:

- pehy a pigmentové škvrny

Ďalšie významné vedľajšie účinky, ktorých častota výskytu nie je známa, ale ktoré treba okamžite nahlásiť svojmu lekárovi:

- červené, šupinaté fľaky alebo ranky na pokožke prstencovitého tvaru, ktoré môžu byť príznakom autoimunitného ochorenia, nazývaného kožný lupus erythematosus

Počas podávania infúzie VFENDU sa menej často vyskytli reakcie (vrátane návalov horúčavy, horúčky, potenia, zrýchleného pulzu a dýchavičnosti). Ak sa objavia, váš lekár môže prerušiť infúziu.

Keďže je známe, že VFEND postihuje pečeň a obličky, váš lekár musí kontrolovať funkciu vašej pečene a obličiek pravidelnými krvnými testami. Poradte sa, prosím, so svojim lekárom, ak máte akékoľvek bolesti žalúdka alebo vaša stolica zmení konzistenciu.

U pacientov dlhodobo liečených VFENDOM sa hlásili prípady rakoviny kože.

Spálenie slnkom alebo závažná reakcia po vystavení sa svetlu alebo slnku sa častejšie objavovali u detí. Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa objavia problémy s pokožkou, váš lekár vás môže odoslať na vyšetrenie ku kožnému lekárovi, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, že sú pre vás alebo vaše dieťa nevyhnutné pravidelné vyšetrenia. U detí sa častejšie pozorovali aj zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Ak niektorý z týchto príznakov pretrváva, alebo začne byť obťažujúci, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VFEND

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po rekonštitúcii sa má VFEND použiť okamžite, ale v prípade potreby sa môže uchovávať do 24 hodín pri 2 °C – 8 °C (v chladničke). Pripravený koncentrát VFENDU sa pred podaním do žily najprv riedi s kompatibilným infúznym roztokom. (Ďalšie informácie nájdete na konci tejto písomnej informácie)

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VFEND obsahuje

- Liečivo je vorikonazol
- Ďalšia zložka je sodná soľ cyklodextrínu sulfobutoxybetadexu (pozri časť 2, VFEND 200 mg prášok na infúzny roztok obsahuje cyklodextrín a sodík).

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu, čo zodpovedá 10 mg/ml roztoku po rozpustení podľa nariadenia vášho nemocničného farmaceuta alebo sestry (pozri informácie na konci tohto textu).

Ako vyzerá VFEND a obsah balenia

VFEND sa dodáva v jednorazových sklenených injekčných liekovkách ako prášok na infúzny roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko

Výrobca

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS Tlf:
+45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúce informácie sú určené len lekárom alebo odbornému zdravotníckemu personálu:

Informácie o rekonštitúcii a riedení

- VFEND prášok na infúzny roztok sa musí najprv rekonštituovať buď s 19 ml vody na injekciu alebo s 19 ml infúzneho izotonického roztoku 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentrátu obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu.
- Znehodnoťte injekčnú liekovku VFENDU, ak sa rozpúšťadlo nenasaje podtlakom do injekčnej liekovky.
- Odporúča sa použiť štandardnú 20 ml striekačku (nie automatickú), aby sa pridalo presné množstvo (19 ml) vody na injekciu alebo 9 mg/ml (0,9 %) infúzneho izotonického roztoku chloridu sodného.
- Požadovaný objem vytvoreného koncentrátu sa potom pridá do odporúčaného kompatibilného infúzneho roztoku (uvedené nižšie), aby sa získal finálny roztok VFENDU obsahujúci 0,5 - 5 mg/ml vorikonazolu.
- Tento liek je určený len na jedno použitie a akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať; podávať sa môže len číry roztok bez čiastočiek.
- Nepodávať ako bolusovú dávku v injekcii.
- Informácie o uchovávaní nájdete v časti 5. 'Ako uchovávať VFEND'.

Požadované objemy koncentrátu VFEND 10 mg/ml

Telesná hmotnosť (kg)	Objem koncentrátu VFENDU (10 mg/ml) požadovaný na:				
	dávku 3 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 4 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 6 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 8 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 9 mg/kg (počet injekčných liekoviek)
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 (1)
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)	-	-

VFEND obsahuje jednu dávku nekonzervovaného sterilného lyofilizátu. Z mikrobiologického hľadiska sa preto pripravený roztok musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní po otvorení pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Kompatibilné infúzne roztoky:

Po rozpustení sa roztok môže riediť s:

injekčným izotonickým roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)
 zloženým intravenóznym infúznym roztokom mliečnanu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a Ringerovho zmesného roztoku mliečnanu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,45 % chloridu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy v 20 mmol chloridu draselného
 intravenóznym infúznym roztokom 0,45 % chloridu sodného
 intravenóznym infúznym roztokom 5 % glukózy a 0,9 % izotonického roztoku chloridu sodného

Kompatibilita VFENDU s inými rozpúšťadlami, než sú uvedené vyššie (alebo nižšie v časti 'Inkompatibility'), nie je známa.

Inkompatibility:

VFEND sa nesmie podávať tou istou infúznou súpravou alebo kanylou spolu s inými infúziami vrátane parenterálnej výživy (napr. Aminofusin 10 % Plus).

Infúzie krvi a krvných derivátov sa nesmú podávať súbežne s VFENDOM.

Infúzie s totálnou parenterálnou výživou sa môžu podávať súbežne s VFENDOM, ale nie tou istou infúznou súpravou alebo kanylou.

VFEND sa nesmie riediť so 4,2 % infúznym roztokom hydrogenuhličitanu sodného.

Písomná informácia pre používateľa

VFEND 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu vorikonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je VFEND a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VFEND
3. Ako užívať VFEND
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať VFEND
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je VFEND a na čo sa používa

VFEND obsahuje liečivo vorikonazol. VFEND je antimykotikum. Účinkuje tak, že zabíja alebo zastavuje rast húb, ktoré vyvolávajú infekcie.

Používa sa na liečbu pacientov (dospelých a detí vo veku viac ako 2 roky):

- s invazívnou aspergilózou (typ hubovej infekcie zapríčinenej hubou *Aspergillus spp.*)
- s kandidémiou (iný typ hubovej infekcie zapríčinenej *Candida spp.*) u pacientov bez neutropénie (pacientov, ktorí nemajú nezvyčajne nízky počet bielych krviniek)
- so závažnými invazívnymi infekciami spôsobenými *Candida spp.*, keď sú huby odolné voči flukonazolu (iné antimykotikum)
- so závažnými hubovými infekciami spôsobenými *Scedosporium spp.* alebo *Fusarium spp.* (dva rôzne druhy húb)

VFEND je určený pre pacientov so zhoršujúcimi sa, potenciálne život ohrozujúcimi hubovými infekciami.

Predchádzanie hubovým infekciám u vysoko rizikových pacientov, ktorí sú príjemcami transplantátu kostnej drene.

Tento liek možno používať len pod dohľadom lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete VFEND

Neužívajte VFEND

- ak ste alergický na vorikonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Je veľmi dôležité, aby ste informovali svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate, alebo ste užívali nejaké iné lieky, aj tie, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu alebo rastlinné lieky.

Ďalej uvedené lieky sa nesmú užívať počas liečby VFENDOM:

- terfenadín (používa sa pri alergii)
- astemizol (používa sa pri alergii)
- cisaprid (používa sa pri žalúdočných problémoch)
- pimozid (používa sa na liečbu duševných chorôb)
- chinidín (používa sa pri nepravidelnom srdcovom rytme)
- ivabradín (používa sa pri príznakoch chronického zlyhávania srdca)
- rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy)
- efavirenz (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 400 mg a viac raz denne
- karbamazepín (používa sa na liečbu kŕčov)
- fenobarbital (používa sa pri závažnej nespavosti a kŕčoch)
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín; používajú sa na migrénu)
- sirolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- ritonavir (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 400 mg a viac dvakrát denne
- ľubovník bodkovaný (rastlinný doplnok)
- naloxegol (používa sa na liečbu zápchy, spôsobenej najmä liekmi proti bolesti, nazývanými opiáty (napr. morfín, oxykodón, fentanyl, tramadol, kodeín))
- tolvaptán (používa sa na liečbu hyponatriémie (nízke hladiny sodíka v krvi) alebo na spomalenie zhoršovania funkcie obličiek u pacientov s polycystickým ochorením obličiek)
- lurazidón (používa sa na liečbu depresie)
- venetoklax (používa sa na liečbu pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou - CLL)

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať VFEND, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali alergickú reakciu na iné azoly
- ak máte alebo ste v minulosti mali ochorenie pečene. Ak máte ochorenie pečene, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku VFENDU. Váš lekár vám bude tiež počas liečby VFENDOM sledovať funkciu pečene vyšetrením krvi
- ak viete, že máte kardiomyopatiu, nepravidelný srdcový rytmus, pomalú srdcovú frekvenciu alebo odchýlky na elektrokardiograme (EKG) nazývané „syndróm predĺženého QTc intervalu“

Počas liečby sa vyhýbajte akémukoľvek slnečnému svetlu a nevystavujte sa na slnku. Je dôležité zakryť si časti pokožky, ktoré sú vystavené slnku a používať krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom (SPF –sun protection factor), nakoľko sa môže zvýšiť citlivosť kože na slnečné UV (ultrafialové) lúče. Toto môže byť ďalej zvýšené v dôsledku iných liekov, ktoré zvyšujú citlivosť kože na slnečné svetlo, ako napríklad metotrexát. Tieto opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

Počas liečby VFENDOM:

- okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne
 - spálenie pokožky slnkom
 - závažná kožná vyrážka alebo pľuzgiere
 - bolesť kostí

Ak sa u vás vyvinie poškodenie kože uvedené vyššie, váš lekár vám môže odporučiť návštevu dermatológa, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, či sú pre vás dôležité pravidelné návštevy. Existuje malé riziko, že sa u vás pri dlhodobom užívaní lieku VFEND môže vyvinúť rakovina kože.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinú príznaky „nedostatočnosti nadobličiek“, pri ktorej nadobličky nevytvárajú primerané množstvá určitých steroidných hormónov, ako je kortizol, ktoré môžu viesť k príznakom ako: chronická alebo dlhodobá únava, svalová slabosť, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti, bolesť brucha.

Ak sa u vás objavia príznaky „Cushingovho syndrómu“, kedy telo produkuje príliš veľa hormónu kortizolu, čo môže viesť k príznakom, ako napríklad: prírastok telesnej hmotnosti, tukový hrb medzi ramenami, zaokrúhlená tvár, stmavnutie kože na bruchu, stehnách, prsiach a ramenách, stenčenie

kože, ľahká tvorba modrín, vysoká hladina cukru v krvi, nadmerný rast chlpov a vlasov, nadmerné potenie, povedzte to svojmu lekárovi.

Váš lekár musí sledovať funkciu vašej pečene a obličiek vyšetrením krvi.

Deti a dospievajúci

VFEND sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a VFEND

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky môžu pri súbežnom užívaní s VFENDOM ovplyvňovať účinok VFENDU a naopak, VFEND môže ovplyvňovať účinok iných liekov.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledovný liek, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súbežnému užívaniu s VFENDOM:

- ritonavir (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 100 mg dvakrát denne,
- glasdegib (používa sa na liečbu rakoviny) – ak potrebujete používať oba lieky, váš lekár bude často sledovať váš srdcový rytmus.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súbežnému užívaniu s VFENDOM, alebo sa môže vyžadovať úprava dávky vorikonazolu:

- rifabutín (používa sa na liečbu tuberkulózy). Ak ste už liečení rifabutínom, bude potrebné sledovať váš krvný obraz a vedľajšie účinky rifabutínu
- fenytoín (používa sa na liečbu epilepsie). Ak ste už liečení fenytoínom, počas liečby VFENDOM bude potrebné sledovať koncentráciu fenytoínu vo vašej krvi a vaša dávka môže byť upravená

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, pretože sa u nich môže vyžadovať úprava dávkovania alebo monitorovanie, aby overil, či tieto lieky a/alebo VFEND majú stále žiaduci účinok:

- warfarín a iné antikoagulanty (napr. fenpropion, acenokumarol; používajú sa na zníženie zrážanlivosti krvi)
- cyklosporín (používa sa u pacientov po transplantácii)
- takrolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- deriváty sulfonylurey (napr. tolbutamid, glipizid a glyburid) (používajú sa pri cukrovke)
- statíny (napr. atorvastatín, simvastatín) (používajú sa na zníženie cholesterolu)
- benzodiazepíny (napr. midazolam, triazolam) (používajú sa pri závažnej nespavosti a strese)
- omeprazol (používa sa na liečbu vredov)
- perorálne kontraceptíva (ak užívate VFEND počas užívania perorálnych kontraceptív, môžete dostať vedľajšie účinky, ako sú nevoľnosť a menštruačné ťažkosti)
- alkaloidy z Vinca rosea (napr. vinkristín a vinblastín) (používajú sa pri liečbe rakoviny)
- inhibítory tyrozínkinázy (napr. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (používajú sa na liečbu rakoviny)
- tretinoín (používa sa na liečbu leukémie)
- indinavir a iné inhibítory HIV proteáz (používajú sa na liečbu HIV)
- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz, delavirdín, nevirapín) (používajú sa na liečbu HIV) (niektoré dávky efavirenu sa NEMÔŽU užívať v rovnakom čase ako VFEND)
- metadón (používa sa na liečbu závislosti na heroíne)

- alfentanil a fentanyl a ostatné krátkodobé účinkujúce opiáty, ako je sufentanil (lieky proti bolestiam používané pri operáciách)
- oxykodón a iné dlhodobé účinkujúce opiáty, ako je hydrokodón (používajú sa pri stredne závažnej a závažnej bolesti)
- nesteroidové antiflogistiká (napr. ibuprofén, diklofenak) (používajú sa na liečbu bolesti a zápalu)
- flukonazol (používa sa na hubové infekcie)
- everolimus (používa sa na liečbu pokročilej rakoviny obličiek a u pacientov po transplantácii)
- letermovir (používa sa ako prevencia ochorenia spôsobeného cytomegalovírusom (CMV) po transplantácii kostnej drene)
- ivakaftor: používaný na liečbu cystickej fibrózy
- flukloxacilín (antibiotikum používané proti bakteriálnym infekciám)

Tehotenstvo a dojčenie

VFEND sa nesmie užívať počas tehotenstva, ak to nenariadi lekár. Plodné ženy musia užívať účinnú antikoncepciu. Kontaktujte okamžite svojho lekára, ak otehotníte počas liečby VFENDOM.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotniť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

VFEND môže spôsobiť zahmlené videnie alebo nepríjemnú citlivosť na svetlo. Počas trvania príznakov nevedzte vozidlo, ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje. Kontaktujte svojho lekára, ak sa toto u vás prejaví.

VFEND obsahuje sacharózu

Tento liek obsahuje 0,54 g sacharózy v ml suspenzie. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára ešte pred užitím VFENDU. Toto je treba vziať do úvahy u pacientov s cukrovkou. Môže byť škodlivý na zuby.

VFEND obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 5 ml suspenzie, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

VFEND obsahuje benzoátovú soľ/sodík

Tento liek obsahuje 12 mg benzoátovej soli (E211) v každej 5 ml dávke.

3. Ako používať VFEND

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám stanoví dávku podľa vašej hmotnosti a typu infekcie, ktorú máte.

Odporúčaná dávka pre dospelých (vrátane starších pacientov) je nasledovná:

	Perorálna suspenzia	
	<u>Pacienti s hmotnosťou 40 kg a viac</u>	<u>Pacienti s hmotnosťou menšou ako 40 kg</u>
Dávka počas prvých 24 hodín (nasyčovacia dávka)	10 ml (400 mg) každých 12 hodín počas prvých 24 hodín	5 ml (200 mg) každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	5 ml (200 mg) dvakrát denne	2,5 ml (100 mg) dvakrát denne

V závislosti od vašej odpovede na liečbu váš lekár môže zvýšiť dennú dávku na 7,5 ml (300 mg) dvakrát denne.

Ak máte miernu až stredne závažnú cirhózu, lekár môže rozhodnúť o znížení dávky.

Použitie u detí a dospelievajúcich

Odporúčaná dávka pre deti a dospelievajúcich je nasledovná:

	Perorálna suspenzia	
	Deti vo veku 2 až menej ako 12 rokov a dospelievajúci vo veku 12 až 14 rokov s hmotnosťou menšou ako 50 kg	Dospelievajúci vo veku 12 až 14 rokov s hmotnosťou 50 kg alebo viac; a všetci ostatní dospelievajúci starší ako 14 rokov
Dávka počas prvých 24 hodín (nasyčovacia dávka)	Vaša liečba začne vo forme infúzie	10 ml (400 mg) každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	0,225 ml/kg (9 mg/kg) dvakrát denne [maximálna dávka 8,75 ml (350 mg) dvakrát denne]	5 ml (200 mg) dvakrát denne

V závislosti od vašej odpovede na liečbu váš lekár môže zvýšiť alebo znížiť dennú dávku.

Suspenziu užite aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle.

Ak vy alebo vaše dieťa používate VFEND na predchádzanie hubovým infekciám, váš lekár môže zastaviť podávanie VFENDU, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa objavia vedľajšie účinky súvisiace s liečbou.

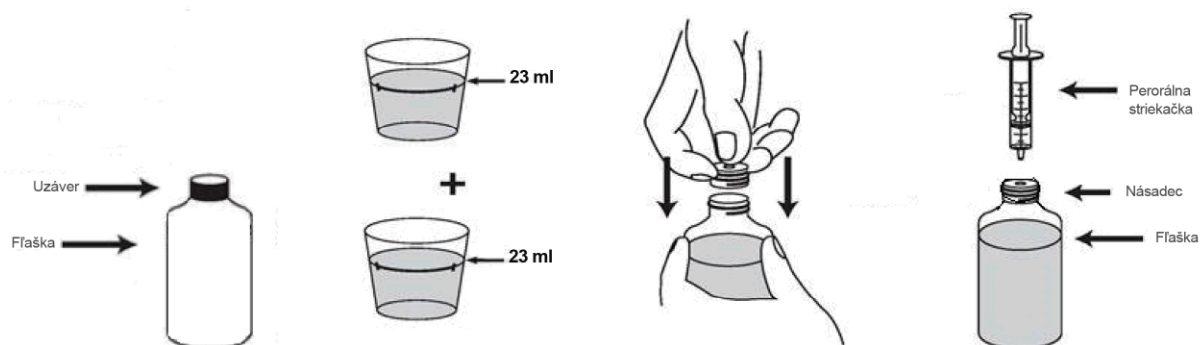
VFEND suspenzia sa nemá miešať s inými liekmi. Suspenzia sa nemá ďalej riediť vodou, ani inými tekutinami.

Pokyny na prípravu suspenzie:

Odporúča sa, aby suspenziu VFEND pripravil váš lekárnik predtým, než vám ju dá. VFEND suspenzia je hotová, ak je v tekutej forme. Ak je vo forme suchého prášku, musíte perorálnu suspenziu pripraviť podľa nasledujúcich dole uvedených pokynov.

1. Poklepte po fľaške, aby sa prášok uvoľnil.
2. Odstráňte uzáver.
3. Pridajte 2 odmerné nádoby (odmerná nádoba je priložená v balení) vody (celkom 46 ml) do fľašky. Naplňte odmernú nádobu až po vyznačenú rysku a potom vodu nalejte do fľašky. Vždy musíte pridať celkovo 46 ml vody bez ohľadu na dávku, ktorú užívate.

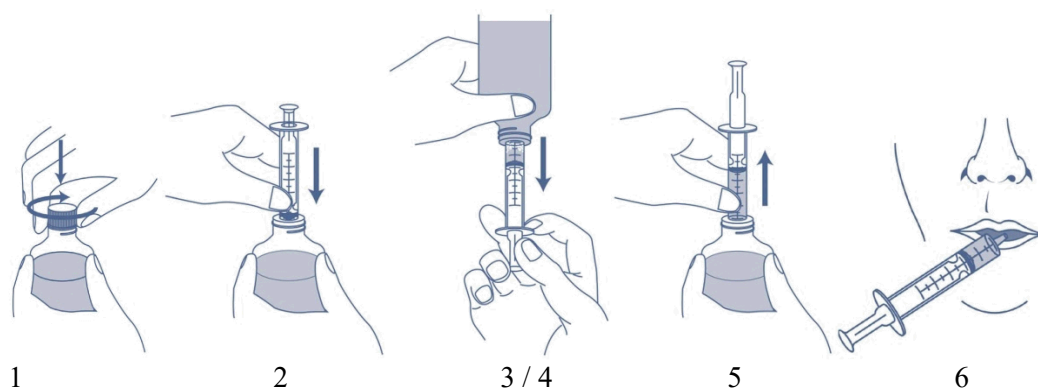
4. Nasadíte uzáver a fľašku približne 1 minútu poriadne pretrepte. Po príprave musí byť celkový objem suspenzie 75 ml.
5. Odstráňte uzáver. Zatlačte násadec na fľašku do hrdla fľašky (ako je znázornené dolu na obrázku). Násadec slúži na to, aby ste mohli naplniť perorálnu striekačku liekom z fľašky. Nasadíte uzáver na fľašku.
6. Napište dátum expirácie pripravenej suspenzie na štítok fľašky (čas použiteľnosti pripravenej suspenzie je 14 dní). Nepoužitá suspenzia sa po tomto dátume musí znehodnotiť.



Pokyny na použitie:

Váš lekárnik vám má poradiť, ako odmerať liek pomocou perorálnej striekačky na opakované podanie dodanej v balení. Pred použitím suspenzie VFEND si, prosím, pozrite dole uvedené pokyny.

1. Uzatvorenú fľašku s pripravenou suspenziou pred použitím približne 10 sekúnd pretrepte. Odstráňte uzáver.
2. Keď je fľaška vo zvislej polohe na rovnom povrchu, vsuňte koniec perorálnej striekačky do násadca.
3. Fľašku prevráťte hore dnom spolu so zasunutou perorálnou striekačkou. Pomaly ťahajte piest perorálnej striekačky po značku na stupnici, ktorá označuje dávku pre vás.
4. Ak sú vidno veľké bubliny, pomaly zatlačte piest späť do striekačky. Týmto sa vtlačí liek späť do fľašky. Krok 3 opakujte ešte raz.
5. Fľašku prevráťte späť hrdlom nahor, pričom perorálna striekačka ostáva stále na mieste. Vytiahnite perorálnu striekačku z fľašky.
6. Vložte koniec perorálnej striekačky do úst. Namierte koniec perorálnej striekačky smerom k vnútornej strane líca. POMALY zatlačte piest perorálnej striekačky. Nevystreknite liek von rýchlo. Ak sa má liek podať dieťaťu, presvedčte sa pred podaním lieku, že dieťa sedí alebo ho niekto drží vo vzpriamenej polohe.
7. Nasadíte uzáver na fľašku a násadec ponechajte na mieste. Perorálnu striekačku umyte podľa dole uvedených pokynov.



Čistenie a uchovávanie striekačky:

1. Striekačka sa musí umyť po každej dávke. Vytiahnite piest zo striekačky a obe časti umyte v teplej mydlovej vode. Potom ich opláchnite vodou.
2. Obe časti vysušte. Piest vsuňte naspäť do striekačky. Uchovávajte ju spolu s liekom na čistom bezpečnom mieste.

Ak použijete viac VFENDU, ako máte

Ak použijete viac suspenzie, ako máte predpísané (alebo ak niekto iný užije vašu suspenziu), musíte sa poradiť s lekárom, alebo okamžite vyhľadať najbližšiu lekársku pohotovosť. Zoberte so sebou aj fľašku so suspenziou VFEND. Môže sa u vás objaviť nezvyčajná neznášanlivosť svetla ako následok používania väčšieho množstva VFENDU, ako je potrebné.

Ak zabudnete užiť VFEND

Je dôležité, aby ste užívali VFEND suspenziu pravidelne v ten istý čas každý deň. Ak zabudnete užiť jednu dávku, ďalšiu dávku užite v najbližšom predpísanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať VFEND

Potvrdilo sa, že keď užívate všetky dávky v predpísaných časových intervaloch, môže to značne zvýšiť účinnosť lieku. Preto je dôležité, aby ste VFEND používali tak, ako je to popísané vyššie, kým vám lekár nenariadi liečbu ukončiť.

VFEND používajte dovtedy, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali. Liečbu neprerušte predčasne, lebo vaše infekčné ochorenie nemusí byť vyliečené. Pacienti s oslabeným imunitným systémom a pacienti s ťažkými infekciami môžu vyžadovať dlhodobú liečbu, aby sa zabránilo návratu infekcie.

Keď váš lekár ukončí liečbu VFENDOM, nemali by ste pociťovať žiadne príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa nejaké vedľajšie účinky objavajú, väčšinou bývajú mierne a prechodné. Avšak niektoré môžu byť závažné a vyžadujú si lekársku starostlivosť.

Závažné vedľajšie účinky – Prestaňte používať VFEND a okamžite vyhľadajte lekára

- vyrážka
- žltacka; zmeny vo výsledkoch krvných vyšetrení funkcie pečene
- pankreatitída (zápal pankreasu)

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- porucha zraku (zmeny videnia vrátane rozmazaného videnia, zmeny vnímania farieb, nezvyčajnej znášanlivosti vizuálneho vnímania svetla, farboslepoty, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, videnia pohybujúcich sa predmetov, videnia iskričiek, vizuálnej aury, zníženej zrakovkej ostrosti, zrakovkej jasnosti, straty časti zvyčajného zrakového poľa, videnia bodiek pred očami)
- horúčka
- vyrážka
- nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka
- bolesť hlavy

- opuch končatín
- bolesti žalúdka
- ťažkosti s dýchaním
- zvýšené hladiny pečenných enzýmov

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zápal prínosových dutín, zápal d'asien, zimnica, slabosť
- nízky počet niektorých typov (vrátane závažného) červených (niekedy súvisiaci s imunitou) a/alebo bielych krviniek (niekedy s horúčkou), nízky počet buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi
- nízka hladina cukru v krvi, nízka hladina draslíka v krvi, nízka hladina sodíka v krvi
- úzkosť, depresia, zmätenosť, nepokoj, nespavosť, halucinácie
- záchvaty kŕčov, tras alebo nekontrolovateľné pohyby svalov, mravčenie alebo nezvyčajné pocity na pokožke, zvýšenie svalového napätia, ospalosť, závraty
- krvácanie v oku
- problémy so srdcovým rytmom vrátane veľmi rýchleho tlkotu srdca, veľmi pomalého tlkotu srdca, mdloby
- nízky tlak krvi, zápal žíl (ktorý môže súvisieť s vytvorením krvnej zrazeniny)
- akútne sťažené dýchanie, bolesti na hrudníku, opuch tváre (ústa, pery a okolie očí), nahromadenie tekutín v pľúcach
- zápcha, porucha trávenia, zápal pier
- žltacka, zápal pečene a poškodenie pečene
- kožné vyrážky, ktoré môžu viesť k závažným pľuzgierom a odlupovaniu pokožky, charakteristické rovnou červenou plochou, ktorá je pokrytá malými zbiehajúcimi sa hrčkami, sčervenanie kože
- svrbenie
- vypadávanie vlasov
- bolesť chrbta
- zlyhanie obličiek, krv v moči, zmeny vo výsledkoch vyšetrení funkcie obličiek
- spálenie slnkom alebo závažná kožná reakcia po vystavení sa svetlu alebo slnku
- rakovina kože

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- príznaky podobné chrípke, podráždenie a zápal tráviaceho traktu, zápal tráviaceho traktu spôsobujúci hnačku spojenú s užívaním antibiotika, zápal lymfatických ciev,
- zápal tenkého tkaniva, ktorým je vystlaná vnútorná stena brucha a ktoré pokrýva brušné orgány
- zväčšené lymfatické uzliny (niekedy bolestivé), zlyhanie kostnej drene, zvýšený počet eozinofilov
- znížená činnosť nadobličiek, znížená funkcia štítnej žľazy
- zmenená funkcia mozgu, príznaky podobné Parkinsonovej chorobe, poškodenie nervových vlákien, ktoré vedie k znecitliveniu, bolesti, mravčeniu alebo páleniu v rukách alebo na chodidlách
- problémy s rovnováhou alebo koordináciou
- opuch mozgu
- dvojité videnie, závažné stavy postihujúce oči zahŕňajúce: bolesť a zápal očí a očných viečok, nezvyčajné pohyby očí, poškodenie očného nervu, ktoré vedie k poruche zraku, opuch terča zrakového nervu
- znížená citlivosť na dotyk
- nezvyčajné vnímanie chuti
- ťažkosti so sluchom, zvonenie v ušiach, závraty
- zápal niektorých vnútorných orgánov – podžalúdkovej žľazy a dvanástnika, opuch a zápal jazyka
- zväčšená pečeň, zlyhanie pečene, ochorenie žľazy, žlčové kamene,
- zápal kĺbov, zápal žíl pod pokožkou (ktorý môže byť spojený s tvorbou krvných zrazenín)
- zápal obličiek, bielkoviny v moči, poškodenie obličiek

- veľmi rýchla frekvencia srdca alebo nepravidelný tlkot srdca, niekedy s premenlivými elektrickými impulzmi
- nezvyčajný elektrokardiogram (EKG)
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi
- alergické kožné reakcie (niekedy závažné) vrátane život ohrozujúceho stavu, pri ktorom dochádza k bolestivým pľuzgierom a vredom kože a slizničných membrán, najmä v ústach, zápal pokožky, žihľavka, začervenanie a podráždenie pokožky, červené alebo fialové sfarbenie pokožky, ktoré môže byť spôsobené nízkym počtom krvných doštičiek, ekzém
- reakcie v mieste podania infúzie
- alergická reakcia alebo zhoršená imunitná odpoveď
- zápal tkaniva v okolí kosti

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zvýšená funkcia štítnej žľazy
- zhoršenie funkcie mozgu, ktoré predstavuje závažnú komplikáciu ochorenia pečene
- odumretie väčšiny vlákien v zrakovom nerve, zakalenie rohovky, mimovoľný pohyb oka
- precitlivenosť na svetlo spôsobujúca vznik pľuzgierov
- porucha, pri ktorej imunitný systém napáda časť periférneho nervového systému
- problémy so srdcovým rytmom alebo problémy s vedením vzruchov (niekedy život ohrozujúce)
- život ohrozujúca alergická reakcia
- porucha systému zodpovedného za zrážanie krvi
- alergické kožné reakcie (niekedy závažné) zahŕňajúce rýchly opuch (edém) kože, podkožného tkaniva, slizničných a podslizničných tkanív, svrbiace alebo bolestivé fľaky zhrubnutej, červenej pokožky so striebornými šupinami pokožky, podráždenie pokožky a slizničných membrán, život ohrozujúce ochorenie kože, pri ktorom dochádza k odlupovaniu veľkých častí pokožky, najvrchnejšej časti kože, od vrstiev kože pod ňou
- malé, suché, šupinaté kožné fľaky niekedy so zhrubnutým alebo zrohovateným povrchom

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou:

- pehy a pigmentové škvrny

Ďalšie významné vedľajšie účinky, ktorých častosť výskytu nie je známa, ale ktoré treba okamžite nahlásiť svojmu lekárovi:

- červené, šupinaté fľaky alebo ranky na pokožke prstencovitého tvaru, ktoré môžu byť príznakom autoimunitného ochorenia, nazývaného kožný lupus erythematosus

Keďže je známe, že VFEND postihuje pečeň a obličky, váš lekár musí kontrolovať funkciu vašej pečene a obličiek pravidelnými krvnými testami. Poradte sa, prosím, so svojím lekárom, ak máte nejaké bolesti žalúdka, alebo vaša stolica zmení konzistenciu.

U pacientov dlhodobo liečených VFENDOM sa hlásili prípady rakoviny kože.

Spálenie slnkom alebo závažná reakcia po vystavení sa svetlu alebo slnku sa častejšie objavovali u detí. Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa objavia problémy s pokožkou, váš lekár vás môže odoslať na vyšetrenie ku kožnému lekárovi, ktorý po konzultácii môže rozhodnúť, že sú pre vás alebo vaše dieťa nevyhnutné pravidelné vyšetrenia. U detí sa častejšie pozorovali aj zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Ak niektorý z týchto príznakov pretrváva, alebo začne byť obťažujúci, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené**

v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať VFEND

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Prášok na perorálnu suspenziu: pred rozpustením uchovávať pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke).

Pripravená suspenzia:

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale.

Fľašku udržiavať dôkladne uzatvorenú.

Zvyšok suspenzie sa musí znehodnotiť 14 dní po rozpustení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo VFEND obsahuje:

- Liečivo je vorikonazol. Každá fľaška obsahuje 45 g prášku, z ktorého sa získa 70 ml suspenzie po rozpustení vo vode podľa návodu. Jeden ml pripravenej suspenzie obsahuje 40 mg vorikonazolu. (Pozri časť 3. 'Ako užívať VFEND'.)
- Ďalšie zložky sú sacharóza; koloidný oxid kremičitý; oxid titaničitý; xantánová guma; citrónan sodný; benzoát sodný; kyselina citrónová; prírodná pomarančová príchuť (pozri časť 2, VFEND 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje sacharózu, benzoátovú soľ (benzoát sodný) a sodík).

Ako vyzerá VFEND a obsah balenia

VFEND sa dodáva ako biely až takmer biely prášok na perorálnu suspenziu, z ktorého sa po rozpustení vo vode získa biela až takmer biela suspenzia s pomarančovou príchuťou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko

Výrobca

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS Tlf:

+45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL

Filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.