

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety
Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 50 mg vorikonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá tableta obsahuje 63 mg laktózy (ako monohydrát).

Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety
Každá tableta obsahuje 200 mg vorikonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá tableta obsahuje 251 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety
Biela až takmer biela okrúhla filmom obalená tableta v priemere približne 7,00 mm s vyrazeným nápisom "V50" na jednej strane a bez označenia na opačnej strane.

Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety
Biela až takmer biela okrúhla filmom obalená tableta s dĺžkou približne 15,6 mm a v priemere približne 7,00 mm s vyrazeným nápisom "V200" na jednej strane a bez označenia na opačnej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Voriconazole Accord, 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* sp. a *Fusarium* sp.

Voriconazole Accord 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 hypokalciémia, sa majú monitorovať a upraviť, ak je to potrebné, pred začatím a počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.4).

Vorikonazol je dostupný tiež 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 vorikonazolom, 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

*Toto 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 starostlivé zhodnotenie pomeru prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.1).

Úprava dávkovania (Dospelí)

Ak pacient nereaguje adekvátne na liečbu, možno udržiavaciu dávku zvýšiť na 300 mg dvakrát denne pri perorálnej aplikácii. 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 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	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 dospievajúci (vo veku od 12 do 14 rokov a ≥ 50 kg; od 15 do 17 rokov bez ohľadu na telesnú hmotnosť)

Vorikonazol sa musí 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 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 štúdiách dostatočne neskúmali.

Užívanie vorikonazolu v profylaxii viac ako 180 dní (6 mesiacov) vyžaduje starostlivé 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 možno podávať spolu s vorikonazolom, ak sa udržiavacia dávka vorikonazolu zvýšila z 200 mg na 400 mg perorálne dvakrát denne (zo 100 mg na 200 mg perorálne dvakrát denne u pacientov do 40 kg), pozri časti 4.4 a 4.5.

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

Efavirenz sa môže podávať súčasne 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 ukončí, dávka efavirenzu sa má upraviť na pôvodnú hodnotu (pozri časť 4.4 a 4.5).

Starší

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

Porucha funkcie obličiek

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

Vorikonazol je hemodialyzovaný s klírensom 121 ml/min. 4-hodinová dialýza 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 hepatálnou cirhózou (Child-Pugh C).

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

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vorikonazolu u detí vo veku do 2 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety Voriconazole Accord 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.

Interagujúce lieky uvedené v tejto časti a v časti 4.5 slúžia ako sprievodný zoznam a nepovažujú sa za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré môžu byť kontraindikované.

Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované s liekmi, ktorých metabolizmus je závislý na CYP3A4 a u ktorých sú zvýšené plazmatické koncentrácie spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami (pozri časť 4.5):

- terfenadín
- astemizol
- cisaprid
- pimozyd
- lurazidón
- chinidín
- ivabradín
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín)
- sirolimus
- naloxegol
- tolvaptán
- finerenón
- eplerenón
- voklosporín
- venetoklax: súbežné podávanie je kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu.

Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované s liekmi, ktoré indukujú CYP3A4 a významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu:

- Súbežné podávanie s rifampicínom, karbamazepínom, dlhodobo pôsobiacimi barbiturátmi napr. fenobarbitalom a ľubovníkom bodkovaným (pozri časť 4.5).
- Efavirenz
Súbežné podávanie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenz 400 mg jedenkrát denne alebo vyšších je kontraindikované (pozri časť 4.5). Pre informácie o súbežnom podávaní vorikonazolu a nižších dávok efavirenz, pozri časť 4.4).
- Ritonavir
Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (400 mg a viac dvakrát denne) je kontraindikované (pozri časť 4.5). Pre informácie o súbežnom podávaní s nižšími dávkami ritonaviru, pozri časť 4.4.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitivita

Opatrnosť treba zvýšiť pri predpisovaní Voriconazole Accordu 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 súčasne 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
 - súčasne užívané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval
- Poruchy elektrolytov, ako napr. hypokaliémia, hypomagnezémia 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 štúdiách sa počas liečby vorikonazolom vyskytli prípady závažnejších hepatálnych reakcií (vrátane hepatitídy, cholestázy a fulminantného hepatálneho zlyhania vrátane úmrtí pacientov). Prípady hepatálnych reakcií sa zaznamenali primárne u pacientov s ťažkým základným ochorením (prevažne hematologické malignity). Prechodné hepatálne reakcie, vrátane hepatitídy a ikteru, sa vyskytli u pacientov bez ďalších identifikovateľných rizikových faktorov. Porucha pečene bola po prerušení liečby zvyčajne reverzibilná (pozri časť 4.8).

Monitorovanie hepatálnych funkcií

U pacientov liečených Voriconazole Accordom treba dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratórne vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby Voriconazole Accordom 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 v hepatálnych funkčných testoch.

Ak sa hepatálne funkčné testy nápadne zvýšia, liečba Voriconazole Accordom sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

Monitorovanie hepatálnych funkcií sa musí vykonávať ako u detí, tak aj u dospelých.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- *Fototoxicita*
Užívanie Voriconazole Accord je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfýriu. Existuje možné zvýšené riziko kožných reakcií/fototoxicity pri súbežnom užívaní s fotosenzibilizujúcimi látkami (napr. metotrexát). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v užívaní Voriconazole Accord 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, Voriconazole Accord sa musí vysadiť (pozri nižšie časť pod Dlhodobou liečbou)
- *Závažné kožné nežiaduce reakcie*
Pri použití vorikonazolu boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous

adverse reactions, SCAR) zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V prípade objavenia sa vyrážky musí byť pacient dôsledne monitorovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba Voriconazole Accord ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

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

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

Dlhodobá liečba

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

V súvislosti s dlhodobou liečbou Voriconazole Accord bol hlásený skvamózny bunkový karcinóm kože (SCC - squamous cell carcinoma of the skin) (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 Voriconazole Accord po konzultácii s viacerými lekármi (pozri časť 4.8).

Zrakové nežiaduce reakcie

Boli hlásené nežiaduce reakcie s predĺženým trvaním týkajúce zraku, vrátane zahmleného videnia, optickej neuritídy a papiloedému (pozri časť 4.8).

Renálne nežiaduce reakcie

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

Monitorovanie renálnych funkcií

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

Monitorovanie funkcií pankreasu

Pacienti, najmä deti, s rizikovými faktormi vzniku akútnej pankreatitídy (napr. nedávna chemoterapia, transplantácia krvotvorných buniek (hematopoietic stem cell transplantation, [HSCT])) majú byť počas liečby Voriconazole Accordom dôkladne monitorovaní. V takomto klinickom prípade je vhodné zvážiť monitorovanie 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 pre pediatrických pacientov vo veku 2 roky alebo starších. V pediatrickej populácii sa pozorovala vyššia frekvencia zvýšenia hladín pečenejých enzýmov (pozri časť 4.8).

Hepatálne funkcie sa musia monitorovať ako u detí, tak aj u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov s malabsorpciou a veľmi nízkou telesnou hmotnosťou vzhľadom na vek môže byť biologická dostupnosť po perorálnom podaní obmedzená. V tomto prípade sa odporúča intravenózne podávanie vorikonazolu.

- Závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane skvamózneho bunkového karcinómu kože, 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 antitumorkových liekov.

Fenytoín (substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450)

Odporúča sa starostlivé monitorovanie hladín fenytoínu pri jeho súčasnom podávaní s vorikonazolom. Súčasnému podávaniu vorikonazolu a fenytoínu sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje nad rizikom (pozri časť 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; substrát a inhibítor CYP3A4)

Pri súčasnom 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 súčasnom podávaní rifabutínu s vorikonazolom sa odporúča starostlivé monitorovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií (napr. uveitída). Súčasnému podávaniu vorikonazolu a rifabutínu sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje nad rizikom (pozri časť 4.5).

Ritonavir (silný induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4)

Súčasnému 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)

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

Metadón (substrát CYP3A4)

Časté monitorovanie nežiaducich reakcií a toxicity súvisiacich s metadónom, vrátane predĺženia QTc, sa odporúča pri jeho súčasnom podávaní s vorikonazolom, keďže sa hladiny metadónu po súčasnom 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 súčasnom podávaní s vorikonazolom (pozri časť 4.5). Keďže pri súčasnom podávaní alfentanilu s vorikonazolom je polčas alfentanilu 4-násobne predĺžený a v nezávislej publikovanej štúdii viedlo súčasné použitie vorikonazolu s fentanylom k zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{0-\infty}$ fentanylu, môže byť potrebné časté monitorovanie nežiaducich reakcií spojených s opiátmi (vrátane dlhšieho obdobia monitorovania respiračných funkcií).

Dlhodobo účinkujúce opiáty (substrát CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibítor CYP2C9, CYP 2C19 a CYP3A4)

Súčasné 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. Monitorovanie 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, a preto sa nemá podávať pacientom so vzácnymi hereditárnymi ochoreniami – galaktózovou intoleranciou, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

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 súčasne 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 súčasné 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“) a sú zoradené podľa terapeutickú skupiny. 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_1 a $AUC_{0-\infty}$ predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

Lieky uvedené v tabuľke slúžia ako sprievodný zoznam a nepovažujú sa za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré sú kontraindikované alebo ktoré by mohli interagovať s vorikonazolom.

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antacidá		
Cimetidín (400 mg BID) [nešpecifický inhibitor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]	C_{max} vorikonazolu $\uparrow$ 18 % AUC_t vorikonazolu $\uparrow$ 23 %	Žiadna úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	C_{max} omeprazolu $\uparrow$ 116 % AUC_t omeprazolu $\uparrow$ 280 % C_{max} vorikonazolu $\uparrow$ 15 % AUC_t vorikonazolu $\uparrow$ 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 žiadna úprava dávky vorikonazolu. Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov užívajúcich dávky omeprazolu 40 mg alebo vyššie sa odporúča znížiť dávku omeprazolu na polovicu.
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	C_{max} a AUC_t vorikonazolu $\leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Antiarytmiká		
Digoxín (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	C_{max} digoxínu $\leftrightarrow$ AUC_t digoxínu $\leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Chinidín [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie chinidínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Antibakteriálne látky		
Flukloxacilín [induktor CYP450]	Hlásili sa významne znížené plazmatické koncentrácie vorikonazolu.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s flukloxacilínom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu (napr. terapeutickým monitorovaním lieku); prípadne môže byť potrebné zvýšiť dávku vorikonazolu.
Makrolidové antibiotiká		Žiadna úprava dávky

Azitromycín (500 mg QD) Erytromycín (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i>	C_{max} a AUC_T vorikonazolu ↔ C_{max} a AUC_T vorikonazolu ↔ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	
Rifabutin <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)*	C_{max} vorikonazolu ↓ 69 % AUC_T vorikonazolu ↓ 78 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, C_{max} vorikonazolu ↓ 4 % AUC_T vorikonazolu ↓ 32 % C_{max} rifabutínu ↑ 195 % AUC_T rifabutínu ↑ 331 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, C_{max} vorikonazolu ↑ 104 % AUC_T vorikonazolu ↑ 87 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a rifabutínu sa má vyhnúť, 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>	C_{max} vorikonazolu ↓ 93 % AUC_T vorikonazolu ↓ 96 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Protinádorové lieky		
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).
Tretinoín <i>[substrát CYP3A4]</i>	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalcémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
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).
Venetoklax <i>[substrát CYP3A]</i>	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie	Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky

	venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	venetoklaxu (pozri časť 4.3). Počas stáleho denného dávkovania venetoklaxu je potrebné znížiť dávku venetoklaxu podľa pokynov v informáciách o lieku. Odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity.
Alkaloidy z <i>Vinca rosea</i> (zahŕňajú okrem iného: vinkristín a vinblastín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie alkaloidov z <i>Vinca rosea</i> a vedie k neurotoxicite, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alkaloidov z <i>Vinca rosea</i> .
Antikoagulanciá		
Warfarin (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9] Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenprokumon, acenokumarol) [substráty CYP2C9 a CYP3A4]	Maximálne zvýšenie protrombínového času bolo približne 2-násobné. Vorikonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie kumarínov, ktoré môžu vyvolať zvýšenie protrombínového času, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie protrombínového času alebo iných vhodných antikoagulačných testov a dávka antikoagulancií sa má podľa toho upraviť.
Antikonvulzíva		
Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty (zahŕňajú okrem iného: fenobarbital, mefobarbital) [silné induktory CYP450]	Karbamazepín a dlhodobo pôsobiace barbituráty pravdepodobne významne znižujú plazmatické koncentrácie vorikonazolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Fenytoín [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	 C _{max} vorikonazolu ↓ 49 % AUC _τ vorikonazolu ↓ 69 % C _{max} fenytoínu ↑ 67 % AUC _τ fenytoínu ↑ 81 % V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, C _{max} vorikonazolu ↑ 34 % AUC _τ vorikonazolu ↑ 39 %	Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytoínu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži 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).
Antidiabetiká		
Deriváty sulfonylmočoviny (zahŕňajú okrem iného: tolbutamid, glipizid, glyburid)	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie derivátov	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky derivátov

[substráty CYP2C9]	sulfonylmočoviny a spôsobuje hypoglykémiu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	sulfonylmočoviny.
Antimykotiká		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	C _{max} vorikonazolu ↑ 57 % AUC _τ vorikonazolu ↑ 79 % C _{max} flukonazolu ND AUC _τ flukonazolu 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.
Antihistaminiká		
Astemizol [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie astemizolu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Terfenadín [substrát CYP3A4 substrate]	Zvýšené plazmatické koncentrácie terfenadínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Antivirotiká na liečbu HIV		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor a substrát CYP3A4]	C _{max} indinaviru ↔ AUC _τ indinaviru ↔ C _{max} vorikonazolu ↔ AUC _τ vorikonazolu ↔	Žiadná úprava dávky
Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízka dávka (100 mg BID) *	C _{max} a AUC _τ ritonaviru ↔ C _{max} vorikonazolu ↓ 66 % AUC _τ vorikonazolu ↓ 82 % C _{max} ritonaviru ↓ 25 % AUC _τ ritonaviru ↓ 13 % C _{max} vorikonazolu ↓ 24 % AUC _τ vorikonazolu ↓ 39 %	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a viac BID) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežnému podávaniu vorikonazolu a nízkej dávky ritonaviru (100 mg BID) sa má vyhnúť, pokiaľ nie je použitie vorikonazolu odôvodnené vyhodnotením pomeru prínosu a rizika pre pacienta.
Iné inhibitory HIV proteázy (zahŕňajú okrem iného: sachinavir, amprenavir a nelfinavir)* [substráty a inhibitory CYP3A4]	Klinicky sa neskúmala. Štúdie <i>in vitro</i> preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibítorov HIV proteázy a	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity lieku a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.

	metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	
Efavirenz (nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, (NNRTI)) [induktor CYP450; inhibítor a substrát CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID*	C_{max} efavirenu $\uparrow$ 38 % AUC_t efavirenu $\uparrow$ 44 % C_{max} vorikonazolu $\downarrow$ 61 % AUC_t vorikonazolu $\downarrow$ 77 % V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD C_{max} efavirenu $\leftrightarrow$ AUC_t efavirenu $\uparrow$ 17% V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, C_{max} vorikonazolu $\uparrow$ 23 % AUC_t vorikonazolu $\downarrow$ 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).
Iné inhibítory nukleozidovej reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty, inhibítory CYP3A4 alebo induktory CYP450]	Klinicky sa neskúmala. Štúdie <i>in vitro</i> preukazujú, že metabolizmus vorikonazolu môže byť inhibovaný prostredníctvom NNRTI a vorikonazol môže inhibovať metabolizmus NNRTI. Zo zistenia vplyvu efavirenu na vorikonazol vyplýva, že NNRTI môže indukovať metabolizmus vorikonazolu.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity lieku a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Antipsychotiká		
Lurazidón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Pimozid [substrát CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Antivirotiká		
Letermovir [induktor CYP2C9 a CYP2C19]	C_{max} vorikonazolu $\downarrow$ 39 % AUC_{0-12} vorikonazolu $\downarrow$ 44 % C_{12} vorikonazolu $\downarrow$ 51 %	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
Benzodiazepíny		
[substráty CYP3A4] Midazolam (0.05 mg/kg i.v.,	V nezávislej publikovanej	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.

jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	štúdiu AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 3,7-násobne V nezávislej publikovanej štúdiu 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 účinok, hoci sa táto interakcia neskúmala.	
Kardiovaskulárne látky		
Ivabradín [substráty CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Látky zosilňujúce regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze		
Ivakaftor [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie ivakaftoru a tak aj riziko zvýšených nežiaducich reakcií, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa zníženie dávky ivakaftoru.
Námel'ové alkaloidy		
Námel'ové alkaloidy (zahŕňajú okrem iného: ergotamín a dihydroergotamín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie námel'ových alkaloidov a vedie k ergotizmu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Prokinetika		
Cisaprid [substráty CYP3A4]	Zvýšené plazmatické koncentrácie cisapridu môžu vyvolať predĺženie QTc a zriedkavý výskyt <i>torsades de pointes</i> , hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Rastlinné lieky		
Ľubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdiu AUC _{0-∞} vorikonazolu ↓ 59 %	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Imunosupresíva		
Cyklosporín (u stabilizovaných príjemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu)	C _{max} cyklosporínu ↑ 13 % AUC _τ cyklosporínu ↑ 70 %	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených cyklosporínom sa odporúča, aby sa dávka

Everolimus [aj substrát P-gp]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	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>
Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii C_{max} sirolimu $\uparrow$ 6,6-násobne $AUC_{0-\infty}$ sirolimu $\uparrow$ 11-násobne	Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	C_{max} takrolimu $\uparrow$ 117 % AUC_t takrolimu $\uparrow$ 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>
Voklosporín	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie voklosporínu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	C_{max} mykofenolové kyseliny $\leftrightarrow$ AUC_t mykofenolové kyseliny $\leftrightarrow$	Žiadna úprava dávky
Hypolipidemiká/inhibítory HMG- CoA reduktázy		
Statíny (napr. lovastatín) [substráty CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie statínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a mohol by viesť k rabdomyolýze, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, je potrebné zvážiť zníženie dávky statínov.
Nesteroidné selektívne antagonisty mineralokortikoidového receptora (MR)		
Finerenón	Vorikonazol pravdepodobne	Kontraindikované (pozri

[substrát CYP3A4]	významne zvyšuje plazmatické koncentrácie finerenónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	časť 4.3
Eplerenón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie eplerenónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)		
[substráty CYP2C9] Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka) Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	 $C_{\max}$ S-ibuprofenu ↑ 20 % AUC _{0-∞} S-ibuprofenu ↑ 100 % $C_{\max}$ diklofenaku ↑ 114 % AUC _{0-∞} diklofenaku ↑ 78 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s NSAID. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAID.
Opiáty		
Dlhodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii $C_{\max}$ oxykodónu ↑ 1,7-násobne AUC _{0-∞} oxykodónu ↑ 3,6-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobo pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť potrebné časté sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi.
Metadón (32–100 mg QD) [substrát CYP3A4]	$C_{\max}$ R-metadónu (aktívneho) ↑ 31 % AUC _t R-metadónu (aktívneho) ↑ 47 % $C_{\max}$ S-metadónu (aktívneho) ↑ 65 % AUC _t R-metadónu (aktívneho) ↑ 103 %	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s metadónom, vrátane predĺženia QTc. Môže byť potrebné zníženie dávky metadónu.
Krátkodobo pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, súbežne podávaný s naloxónom) Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii $C_{\max}$ alfentanilu ↑ 6-násobne V nezávislej publikovanej štúdii AUC _{0-∞} alfentanilu ↑ 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.
Antagonisty periférnych opioidných receptorov		
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické naloxegolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Perorálne kontraceptíva		
Perorálne kontraceptíva* [substrát CYP3A4; inhibítor]	$C_{\max}$ etinylestradiolu ↑ 36 % AUC _t etinylestradiolu ↑ 61	Okrem nežiaducich reakcií spojených s vorikonazolom sa

<i>CYP2C19</i> Noretisterón/etinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	% C _{max} noretisterónu ↑ 15 % AUC _τ noretisterónu ↑ 53 % C _{max} vorikonazolu ↑ 14 % AUC _τ vorikonazolu ↑ 46 %	odporúča sledovanie aj nežiaducich reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami.
<i>Steroidy</i>		
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) [substrát CYP3A4]	C _{max} prednizolónu ↑ 11 % AUC _{0-∞} prednizolónu ↑ 34 %	<u>Žiadna úprava dávky</u> <u>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).</u>
<i>Vasopressin receptor antagonists</i>		
Tolvaptán [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie tolvaptánu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Voriconazole Accord sa nesmie užívať počas gravidity, ak prínos pre matku jasne neprevažuje 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 Voriconazole Accordom sa musí prerušiť dojčenie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Voriconazole Accord 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 štúdiách a ďalších 270 dospelých pacientov v štúdiách 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 zhoršenie videnia, pyrexia, vyrážka, vracanie, nauzea, hnačka, bolesť hlavy, periférny edém, abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene, respiračná tieseň a abdominálna bolesť.

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

Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

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 orgánového systému a frekvencie.

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 a 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 dostupných 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 labirintu			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 atrioventrikulárna a 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, obštipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, 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 dostupn ých údajov)
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormáln e výsledky vyšetrení funkcie pečene	ikterus, cholestatický ikterus, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegália, cholecystitída, cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	exfoliatívna dermatitída, alopécia, makulopapulárna vyrážka, pruritus, erytém, fototoxicita**	Stevensov-Johnson ov syndróm ⁸ , purpura, urtikária, alergická dermatitída, papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, ekzém	toxická epidermálna nekrolýza ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporphyria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po užití lieku, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸	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.

**Kategória frekvencie je založená na observačnej štúdii využívajúcej údaje z reálneho sveta 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 Záhŕňa 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 s predĺženým trvaním (pozri časť 4.4).

Kožné reakcie

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

Ak sa u pacienta vyvinie raš, treba ich dôkladne monitorovať a Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accordom; mechanizmus účinku sa nezistil (pozri časť 4.4).

Hepatálne funkčné testy

Celková incidencia klinicky 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 hepatálnych funkčných testov bol spojený s vyššími plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami.

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

Počas liečby vorikonazolom dochádzalo k závažným prejavom hepatotoxicity u pacientov s iným závažným základným ochorením. Tieto zahrňovali ikterus, hepatitídu a hepatálne zlyhanie 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 (hematopoietic stem cell transplant) bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI (invasive fungal infection), sa trvalé vysadenie vorikonazolu z dôvodu NÚ hlásilo u 39,3 % jedincov verzus 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 objavili hlásenia o výskyte pankreatitídy u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Spôsob 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 P-450 než rôzne enzýmové systémy cytochrómu P-450 cicavcov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V 10 terapeutických štúdiách bol medián priemernej a maximálnej plazmatickej koncentrácie u individuálnych jedincov (berúc do úvahy všetky štúdie) 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 asociáciu medzi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a abnormalitami hepatálnych testov, ako i poruchami videnia. 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*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, druhu *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, rodu *Penicillium* vrátane *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* a rodu *Trichosporon* vrátane *T. beigelii* infekcií.

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

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

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 (minimum inhibitory concentration, MIC) 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 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) stanovuje tieto interpretačné kritériá na testovanie citlivosti MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre vorikonazole:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>.

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*. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdií s 227 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 udržiavaciou 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, 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.

Kandidémie 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 štúdií. 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 štúdií, 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. týždeň po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12. týždeň 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 sp.: Liečebný efekt sa pozoroval 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* sp.

Fusarium sp.: 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 (hematopoietic stem cell transplant) bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI (invasive fungal infection).

Vorikonazol ako primárna profylaxia sa porovnával s itraconazolom v otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdií dospelých a dospelievajúcich 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 cieľové ukazovatele sú uvedené v tabuľke nižšie:

Cieľové 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**

Cieľové ukazovatele štúdie	vorikonazol N = 224	itrakonazol N = 241	rozdiel v podieloch a 95 % interval spol'ahlivosti (IS)	hodnota p
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 cieľový ukazovateľ štúdie

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

Prielomová miera IFI do 180. dňa a primárny cieľový 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

Cieľové 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 cieľový ukazovateľ štúdie

** S použitím hranice 5 % sa preukázala noninferiorita

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

Myeloablatívne prípravné režimy

Cieľové 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 cieľový 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 štúdií dospelých pacientov, ktorí boli príjemcami alogénnej HSCT s predchádzajúcou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI. Primárnym cieľovým 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 prežívania v 180. dni bola 80,0 % (32/40) a v 1. roku bola 70,0 % (28/40).

Dĺžka liečby

V klinických štúdiách 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 čerochov 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 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 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.

Vyšší vek

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 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_{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 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).

Renálne poškodenie

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

Hepatálne poškodenie

Po jednej perorálnej dávke (200 mg) bola AUC_{τ} o 233 % vyššia u jedincov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh A a B) v porovnaní so zdravými jedincami. Poškodenie funkcie

pečene neovplyvnilo väzbu vorikonazolu na plazmatické proteíny.

V klinickej štúdii s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_τ 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 antitymotikách. 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 mediováný druhovošpecifickými mechanizmami zahrňujúcimi zníženie hladiny estradiolu, čo je v súlade s účinkami pozorovanými aj pri iných azolových antitymotikách. Podávanie vorikonazolu nevyvolalo poškodenie plodnosti samcov a samíc potkanov pri expozíciách podobných tým, ktoré sa získali u ľudív terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
škrob vopred napučaný
sodná soľ kroskarmelózy
povidón
magnéziumstearát

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
monohydrát laktózy
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 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 skladačke s 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 alebo 100 filmom obalenými tabletami alebo PVC/Al blister s jednotkovými dávkami v baleniach s 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 alebo 100x1 filmom obalenými tabletami.

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Voriconazol Accord 50 mg filmom obalené tablety
EU/1/13/835/001-009,
EU/1/13/835/019-024

Voriconazol Accord 200 mg filmom obalené tablety
EU/1/13/835/001-018,
EU/1/13/835/019-030

9. DÁTUM REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. máj 2013
Dátum poslednej revízie: 8. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://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

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grécko

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 periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

- Karta s upozorneniami pre pacienta na fototoxicku a SCC:
 - pripomína pacientom riziko fototoxicku a kožného SCC počas liečby vorikonazolom.
 - pripomína pacientom kedy a ako hlásiť príslušné prejavy a príznaky fototoxicku a rakoviny kože.
 - pripomína pacientom, aby počas liečby vorikonazolom vykonali kroky na minimalizáciu rizika kožných reakcií a kožného SCC (vyhnutím sa expozícii priamemu slnečnému žiareniu, používaním krému na opaľovanie a ochranného oblečenia) 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

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEKA (Blistrové balenie pre 50 mg filmom obalené tablety – balenie po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100)

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. LIEČIVO

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
10x1 filmom obalených tabliet
14x1 filmom obalených tabliet
28x1 filmom obalených tabliet
30x1 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalených tabliet
100x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

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

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 VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

Voriconazole Accord #50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOMPC:

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH Blistrové balenie (Blistrová fólia pre 50 mg filmom obalené tablety (všetky blisterové balenia))

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

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

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 200 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
10x1 filmom obalených tabliet
14x1 filmom obalených tabliet
28x1 filmom obalených tabliet
30x1 filmom obalených tabliet
56x1 filmom obalených tabliet
100x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

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

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 VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

Voriconazole Accord #200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOMPC:

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

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

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety
vorikonazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety Voriconazole Accord 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 pre používateľov sa dozviete:

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

1. Čo je Voriconazole Accord a na čo sa používa

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

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

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

Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord

Neužívajte Voriconazole Accord

keď 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 Voriconazole Accordom:

- 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 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. morfin, 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)
- finerenón (používa sa na liečbu chronického ochorenia obličiek)
- eplerenón (používa sa na liečbu problémov so srdcom a/alebo cievami)
- voklosporín (používa sa na liečbu porúch imunitného systému)
- venetoklax (používa sa na liečbu pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou – CLL)

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Voriconazole Accord:

- ak ste mali alergickú reakciu na iné azoly.
- ak trpíte alebo ste v minulosti trpeli ochorením pečene. Ak máte ochorenie pečene, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku Voriconazole Accordu. Váš lekár vám bude tiež počas liečby Voriconazole Accordom sledovať funkciu pečene vyšetrením krvi.
- ak viete, že máte kardiomyopatiu, nepravidelný srdcový rytmus, pomalú srdcovú frekvenciu alebo abnormality 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 žiarenie (ultrafialové) lúče. Tá môže byť ďalej zvýšená inými liekmi, ktoré spôsobujú citlivosť pokožky voči slnečnému žiareniu, napr. metotrexát. Tieto opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

Počas liečby Voriconazole Accordom:

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

Ak sa u vás vyvine 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 Voriconazole Accord 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

Voriconazole Accord sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a Voriconazole Accord

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

Niektoré lieky môžu pri súčasnom užívaní s Voriconazole Accordom ovplyvňovať účinok Voriconazole Accordu a naopak, Voriconazole Accord môže ovplyvňovať účinok iných liekov.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúci liek, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súčasnému užívaniu Voriconazole Accordu:

- 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 nasledujúcich liekov, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súčasnému užívaniu Voriconazole Accordu, 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 Voriconazole Accordom bude potrebné sledovať koncentráciu fenytoínu vo vašej krvi a vaša dávka môže byť upravená.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože sa u nich môže vyžadovať úprava dávkovania alebo monitorovanie, aby overil, že tieto lieky a Voriconazole Accord majú stále žiaduci účinok:

- warfarín a iné antikoagulanty (napr. fenpropakumon, acenokumarol; používajú sa na zníženie zrážavosti krvi)
- cyklosporín (používa sa u pacientov po transplantácii)
- takrolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- deriváty sulfonylurey (napr. tolbutamid, glipizid a glyburid) (používa 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 Voriconazole Accord počas užívania perorálnych kontraceptív, môžete dostať vedľajšie účinky, ako sú nauzea a menštruačné ťažkosti)
- alkaloidy z Vinca rosea (napr. vinkristín a vinblastín) (používajú sa pri liečbe rakoviny)
- inhibitory 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 Voriconazole Accord)
- 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

Voriconazole Accord sa nesmie užívať počas tehotenstva, ak to nenariadi lekár. Fertilné ženy musia užívať účinné kontraceptíva. Kontaktujte okamžite svojho lekára, ak otehotníte počas liečby Voriconazole Accordom.

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

Voriconazole Accord 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.

Voriconazole Accord obsahuje laktózu

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

Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím 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</u> <u>40 kg a viac</u>	<u>Pacienti s hmotnosťou</u> <u>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 Voriconazole Accord na predchádzanie hubovým infekciám, váš lekár môže zastaviť podávanie Voriconazole Accordu, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa objavia vedľajšie účinky súvisiace s liečbou.

Ak užijete viac Voriconazole Accordu, 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 Voriconazole Accord. Môže sa u vás objaviť nezvyčajná neznášanlivosť svetla ako následok užívania väčšieho množstva Voriconazole Accordu, ako je potrebné.

Ak zabudnete užiť Voriconazole Accord

Je dôležité, aby ste užívali tablety Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accord

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

Voriconazole Accord užívajte 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 Voriconazole Accordom, nemali by ste pociťovať žiadne príznaky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

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 Voriconazole Accord a okamžite vyhľadajte lekára

- vyrážka
- žltacka; zmeny krvných testov pečenej funkcie
- 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 zrakovej ostrosti, zrakovej 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 pečenej enzýmov

Časté: môžu postihovať až 1 z 10 osôb

- príznaky podobné chrípke, podráždenie a zápal tráviaceho traktu, zápal prínosových dutín, zápal dŕasien, zimnica, slabosť
- nízky počet niektorých typov (vrátane závažného) červených (niekedy súvisiacich 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 olupovaniu 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 svetlu alebo slnku
- rakovina kože

Menej časté: môžu postihovať až 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 až 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 ohrožujúce 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

Keďže je známe, že Voriconazole Accord 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 Voriconazole Accordom 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 alebo 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 Voriconazole Accord

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. 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 Voriconazole Accord obsahuje

- Liečivo je vorikonazol. Každá tableta obsahuje buď 50 mg vorikonazolu (Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety) alebo 200 mg vorikonazolu (Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, škrob vopred napučaný, sodná soľ kroskarmelózy, povidón a magnéziumstearát, ktoré tvoria jadro tablety a hypromelóza, oxid titaničitý (E171),

monohydrát laktózy a triacetín, ktoré tvoria filmovú vrstvu (pozri časť 2, Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety alebo Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu a sodík).

Ako vyzerá Voriconazole Accord a obsah balenia

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety sa dodávajú ako biele až takmer biele okrúhle filmom obalené tablety v priemere približne 7,0 mm s vyrazeným nápisom "V50" na jednej strane a bez označenia na opačnej strane.

Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety sa dodávajú ako biele až takmer biele filmom obalené približne 15,6 mm dlhé a 7,8 mm široké tablety s vyrazeným nápisom "V200" na jednej strane a bez označenia na opačnej strane.

Voriconazole Accord 50 mg filmom obalené tablety a Voriconazole Accord 200 mg filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach po 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 a 100 tabliet alebo v blistroch s jednotkovými dávkami (PVC/Al) v baleniach s 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 alebo 100x1 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

EL
Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia pre používateľov bola aktualizovaná v {MM/RRRR}.

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