

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Hikma 200 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg vorikonazolu.

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 217,6 mg sodíka.

Každá injekčná liekovka obsahuje 3 200 mg cyklodextrínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok (koláč).

pH rekonštituovaného roztoku 4,0 - 7,0.

Osmolalita: 500 ± 50 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vorikonazol 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 rodmí *Scedosporium spp.* a *Fusarium spp.*

Voriconazole Hikma 200 mg prášok na infúzny roztok je primárne určený pacientom s progresívnymi, potenciálne život ohrozujúcimi infekciami.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

Liečba

Dospelí

Voriconazole Hikma 200 mg prášok na infúzny roztok je určený len na intravenózne podanie. Perorálne formy vorikonazolu sú k dispozícii od iných výrobcov.

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 telesnou hmotnosťou 40 kg a viac**	Pacienti s telesnou 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

*Perorálne formy vorikonazolu sú k dispozícii od iných výrobcov

**Vzťahuje sa 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 nie je schopný tolerovať intravenóznou dávkou 4 mg/kg dvakrát denne, znížte dávku na 3 mg/kg dvakrát denne.

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

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

V prípade použitia na profylaxiu, pozri informácie nižšie.

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

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

Odporúčaný dávkovací režim je nasledovný:

	Intravenózne	Perorálne*
--	--------------	------------

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

*Perorálne formy vorikonazolu sú k dispozícii od iných výrobcov

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

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

Všetci ostatní dospívající (vo věku od 12 do 14 let a ≥ 50 kg; od 15 do 17 let bez ohledu na tělesnou hmotnost)

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

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

Profylaxia u dospelých a detí

S profylaxiou sa má začať v deň transplantácie a môže sa podávať až do 100 dní. Profylaxia má byť čo najkratšia v závislosti od rizika vzniku invazívnej mykotickej infekcie (IFI, invasive fungal infection) definovanej neutropéniou alebo imunosupresiou. Len v prípade pretrvávajúcej imunosupresie alebo choroby spôsobenej reakciou 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

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

Porucha funkcie pečene

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

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

Sú dostupné obmedzené údaje o bezpečnosti používania vorikonazolu u pacientov s nezvyčajnými 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, preto sa u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene môže podávať len v tom prípade, keď prínos pre pacienta preváži potenciálne riziko. Pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene 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 častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Pred podaním vo forme intravenózneho infúzie sa Voriconazole Hikma musí rozpustiť a riediť (pozri časť 6.6). Nie je určený na podanie vo forme bolusovej injekcie.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie 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

- pimozid, lurazidón
- chinidín
- ivabradín
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín)
- sirolimus
- naloxegol
- tolvaptán
- finerenón
- 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 efavirenu 400 mg jedenkrát denne alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.5). Pre informácie o súbežnom podávaní vorikonazolu a nižších dávok efavirenu, 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 Vorikonazolu Hikma pacientom s hypersenzitivitou na iné azoly (pozri tiež časť 4.8).

Dĺžka liečby

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

Kardiovaskulárny systém

Vorikonazol bol spájaný s predĺžením QTc intervalu. U pacientov liečených vorikonazolom, u ktorých boli prítomné rizikové faktory, ako napr. kardiotoxická chemoterapia v anamnéze, kardiomyopatia, hypokaliémia a 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, hypomagneziémia a hypokalcémia sa majú monitorovať a upravovať, ak je to potrebné, pred začatím alebo počas liečby vorikonazolom (pozri časť 4.2). U zdravých dobrovoľníkov bola vykonaná štúdia, ktorá skúmala vplyv jednotlivých dávok vorikonazolu až po štvornásobok bežnej dennej dávky na QTc interval. U žiadneho zo skúšaných subjektov nebol zistený interval presahujúci potenciálne klinicky významnú hranicu 500 ms (pozri časť 5.1).

Infúziou podmienené reakcie

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

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 vorikonazolom treba dôkladne monitorovať výskyt hepatotoxicity. Klinický manažment má zahŕňať laboratórne vyhodnocovanie funkcie pečene (konkrétne AST a ALT) na začiatku liečby vorikonazolom 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 Voriconazolom Hikma sa má prerušiť, pokiaľ lekárske posúdenie pomeru prínosu a rizika neodôvodní pokračovanie liečby.

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

- Fototoxicita

Užívanie Voriconazol Hikma je spojené aj s fototoxicitou, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická keratóza a pseudoporfýriou. Existuje potenciálne zvýšené riziko kožných reakcií/toxicity pri súbežnom používaní s látkami vyvolávajúcimi fotosenzitivitu (napr. metotrexát atď.). Odporúča sa, aby sa všetci pacienti vrátane detí počas liečby Voriconazol Hikma 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 Voriconazol Hikma a použitie alternatívnych antimykotík a pacienta treba poslať k dermatológovi. Ak sa v užívaní Voriconazol Hikma 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, Voriconazol Hikma 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) zahrňujúce 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 výskytu vyrážky musí byť pacient dôsledne monitorovaný a pri progresii kožných lézií sa musí liečba Voriconazol Hikma ukončiť.

Nežiaduce príhody týkajúce sa nadobličiek

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

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

Dlhodobá liečba

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

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

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

Nežiaduce reakcie na zrak

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

Nežiaduce reakcie na obličky

U ťažko chorých pacientov sa počas liečby 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).

Sledovanie funkcie obličiek

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

Sledovanie funkcie pankreasu

Pacienti, najmä deti, s rizikovými faktormi vzniku akútnej pankreatitídy (napr. nedávna chemoterapia, transplantácia krvotvorných buniek (hematopoietic stem cell transplantation [HSCT]) majú byť počas liečby vorikonazolom 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 pečenejších 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 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 efavirenzu sa má znížiť na 300 mg každých 24 hodín (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

Glasdegib (substrát CYP3A4)

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

Inhibítory tyrozínkinázy (substrát CYP3A4)

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

Rifabutín (silný induktor CYP450)

Pri súčasnom podávaní rifabutínu s vorikonazolom sa odporúča starostlivé monitorovanie kompletného krvného obrazu a nežiaducich reakcií (napr. uveitídy). 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) je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika pre pacienta neodôvodňuje použitie vorikonazolu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Everolimus (substrát CYP3A4, substrát P-gp)

Súčasné podávanie vorikonazolu s everolimusom sa neodporúča, pretože sa očakáva, že vorikonazol signifikantne 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-∞} 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 (inhibitor 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

Sodík

Tento liek obsahuje 217,6 mg sodíka na liekovku, čo zodpovedá 10,9% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Cyklodextríny

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

U pacientov so stredne závažnou až závažnou dysfunkciou obličiek môže dôjsť ku akumulácii cyklodextrínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vorikonazol je metabolizovaný izoenzymami 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“) zoradené podľa terapeutickej 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_τ, AUC_t and AUC_{0-∞} predstavuje plochu pod krivkou v dávkovacom intervale, od času nula do času detekovateľného merania a od času nula do nekonečna.

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

Liek	Interakcia zmeny geometrických priemerov (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antacidá		
Cimetidín (400 mg BID) [nešpecifický inhibítor CYP450 a zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C _{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC _τ ↑ 23%	Žiadna úprava dávky
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibítor CYP2C19; substrát CYP2C19 a CYP3A4]	Omeprazol C _{max} ↑ 116% Omeprazol AUC _τ ↑ 280% Vorikonazol C _{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC _τ ↑ 41% Iné inhibítory protónovej pumpy, ktoré sú substrátmi CYP2C19, môžu byť tiež inhibované vorikonazolom a môžu mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie týchto liekov.	Neodporúča sa úprava dávky vorikonazolu. Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov užívajúcich dávky omeprazolu 40 mg alebo vyššie sa odporúča znížiť dávku omeprazolu na polovicu.
Ranitidín (150 mg BID) [zvyšuje pH žalúdka]	Vorikonazol C _{max} a AUC _τ ↔	Žiadna úprava dávky
Antiaritmiká		

Digoxín (0,25 mg QD) [substrát P-gp]	Digoxín $C_{max} \leftrightarrow$ Digoxín $AUC_{\tau} \leftrightarrow$	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 Azitromycín (500 mg QD) Erytromycín (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Vorikonazol C_{max} a $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol C_{max} a $AUC_{\tau} \leftrightarrow$ Vplyv vorikonazolu na erytromycín alebo azitromycín nie je známy.	Žiadna úprava dávky
Rifabutín [silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 350 mg BID)* 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol $C_{max} \downarrow 69\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 78\%$ V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max} \downarrow 4\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 32\%$ Rifabutín $C_{max} \uparrow 195\%$ Rifabutín $AUC_{\tau} \uparrow 331\%$ V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max} \uparrow 104\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 87\%$	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) [silný induktor CYP450]	Vorikonazol $C_{max} \downarrow 93\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 96\%$	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Lieky proti rakovine		
Glasdegib [substrát CYP3A4]	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 [substrát CYP3A4]	Vorikonazol môže zvyšovať koncentrácie tretinoínu a zvyšovať riziko nežiaducich reakcií (pseudotumor cerebri, hyperkalciémia), hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa úprava dávkovania tretinoínu počas liečby vorikonazolom a po jej ukončení.
Inhibítory tyrozínkinázy (zahŕňajú okrem iného: axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substráty CYP3A4]	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 [substrát CYP3A]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie venetoklaxu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu je kontraindikované na začiatku a počas fázy titrácie dávky venetoklaxu (pozri časť 4.3). Počas stáleho denného dávkovania venetoklaxu je potrebné znížiť dávku venetoklaxu podľa pokynov v 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		
Warfarín (30 mg jednorazová dávka, súbežne podávaný s vorikonazolom 300 mg BID) [substrát CYP2C9] Iné perorálne kumaríny (zahŕňajú okrem iného: fenpropakumon, 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)

Fenytóin [substrát CYP2C9 a silný induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_τ ↓ 69% Fenytóin C_{max} ↑ 67% Fenytóin AUC_τ ↑ 81% V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC_τ ↑ 39%	Súbežnému používaniu vorikonazolu a fenytóinu sa má vyhnúť, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Odporúča sa dôkladné sledovanie plazmatických hladín fenytóinu. Fenytóin 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) [substráty CYP2C9]	Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie derivátov sulfonylmočoviny a spôsobuje hypoglykémiu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Odporúča sa dôkladné sledovanie glukózy v krvi. Je potrebné zvážiť zníženie dávky derivátov sulfonylmočoviny.
Antimykotiká		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC_τ ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_τ ND	Znížená dávka a/alebo frekvencia vorikonazolu a flukonazolu, ktoré by odstránili tento účinok, sa nestanovili. Ak sa vorikonazol používa následne po flukonazole, odporúča sa sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s vorikonazolom.
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]	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]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_τ ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_τ ↔	Žiadna úprava dávky

Ritonavir (inhibitor proteázy) [silný induktor CYP450; inhibitor a substrát CYP3A4] Vysoká dávka (400 mg BID) Nízka dávka (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} a AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39%	Súbežné podávanie vorikonazolu a vysokých dávok ritonaviru (400 mg a 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. <i>In vitro</i> štúdie preukazujú, že vorikonazol môže inhibovať metabolizmus inhibitorov HIV proteázy a metabolizmus vorikonazolu môže byť tiež inhibovaný inhibítormi HIV proteázy.	Dôkladné sledovanie akéhokoľvek výskytu toxicity lieku a/alebo chýbajúceho účinku a môže byť potrebná úprava dávky.
Efavirenz (nukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy, (NNRTI)) [induktor CYP450; inhibitor 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*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77% V porovnaní s efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% V porovnaní s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Použitie štandardných dávok vorikonazolu s dávkami efavirenu 400 mg QD alebo vyššími je kontraindikované (pozri časť 4.3). Vorikonazol môže byť súbežne podávaný s efavirenzom, ak udržiavacia dávka vorikonazolu je zvýšená na 400 mg BID a dávka efavirenu znížená na 300 mg QD. Keď sa ukončí liečba vorikonazolom, úvodná dávka efavirenu sa má obnoviť (pozri časti 4.2 a 4.4).
Iné inhibitory nukleozidovej reverznej transkriptázy (NNRTI) (zahŕňajú okrem iného: delavirdín, nevirapín)* [substráty, inhibitory CYP3A4 alebo induktory CYP450]	Klinicky sa neskúmala. <i>In vitro</i> štúdie 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]	Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie lurazidónu.	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]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	Ak sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu vorikonazolu s letermovirom, sledujte, či nedochádza k strate účinnosti vorikonazolu.
Benzodiazepíny		
[substráty CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg i.v., jednorazová dávka) Midazolam (7,5 mg perorálne, jednorazová dávka) Iné benzodiazepíny (zahŕňajú okrem iného: triazolam, alprazolam)	V nezávislej publikovanej štúdii, AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 3,7-násobne V nezávislej publikovanej štúdii, C _{max} midazolamu ↑ 3,8 násobne AUC _{0-∞} midazolamu ↑ 10,3 násobne Vorikonazol pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie iných benzodiazepínov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a spôsobuje predĺžený sedatívny účinok, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Je potrebné zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov.
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 [substrát 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)
Prokinetiká		

Cisaprid [substrát 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		
Lubovník bodkovaný [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (súbežne podávaný s vorikonazolom 400 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Voriconazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
Imunosupresíva		
[substráty CYP3A4]		
Cyklosporín (u stabilizovaných príjemcov transplantovanej obličky užívajúcich chronickú cyklosporínovú liečbu)	Cyklosporín C _{max} ↑ 13% Cyklosporín AUC _τ ↑ 70%	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených cyklosporínom sa odporúča, aby sa dávka cyklosporínu znížila na polovicu a hladina cyklosporínu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny cyklosporínu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny cyklosporínu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Everolimus [aj substrát P-gp]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie everolimu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Súbežné podávanie vorikonazolu s everolimom sa neodporúča, keďže sa predpokladá, že vorikonazol významne zvyšuje koncentrácie everolimu (pozri časť 4.4).
Sirolimus (2 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Sirolimus C _{max} ↑ 6,6-násobne Sirolimus AUC _{0-∞} ↑ 11-násobne	Súbežné podávanie vorikonazolu a sirolimu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Takrolimus (0,1 mg/kg jednorazová dávka)	Takrolimus C _{max} ↑ 117% Takrolimus AUC _t ↑ 221%	Na začiatku liečby vorikonazolom u pacientov už liečených takrolimom sa odporúča, aby sa dávka takrolimu znížila na tretinu pôvodnej dávky a hladina takrolimu sa dôkladne sledovala. Zvýšené hladiny takrolimu boli spojené s nefrotoxicitou. <u>Pri vysadení vorikonazolu sa musia starostlivo sledovať hladiny takrolimu a dávka sa musí zvýšiť podľa potreby.</u>
Mykofenolová kyselina (1 g jednorazová dávka) [substrát UDP-glukuronyl transferázy]	Mykofenolová kyselina C _{max} ↔ Mykofenolová kyselina AUC _t ↔	Žiadna úprava dávky

<i>Hypolipidemiká/inhibítory HMG- CoA reduktázy</i>		
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.
<i>Nesteroidné selektívne antagonisty mineralokortikoidového receptora (MR)</i>		
Finerenón [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické koncentrácie finerenónu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
<i>Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)</i>		
[substráty CYP2C9] Ibuprofén (400 mg jednorazová dávka) Diklofenak (50 mg jednorazová dávka)	S-Ibuprofén C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofén $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojenej s NSAID. Môže byť potrebné zníženie dávky NSAID.
<i>Opioidy</i>		
Dlhodobé pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Oxykodón (10 mg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Oxykodón C_{max} ↑ 1.7-fold Oxykodón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6-fold	Je potrebné zvážiť zníženie dávky oxykodónu a iných dlhodobé pôsobiacich opiátov metabolizovaných CYP3A4 (napr. hydrokodón). Môže byť potrebné časté sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s opiátmi.
Metadón (32-100 mg QD) [substrát CYP3A4]	R-metadón (aktívny) C_{max} ↑ 31% R-metadón (aktívny) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadón C_{max} ↑ 65% S-metadón AUC_{τ} ↑ 103%	Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich reakcií a toxicity spojených s metadónom, vrátane predĺženia QTc. Môže byť potrebné zníženie dávky metadónu.
Krátkodobé pôsobiace opiáty [substráty CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg jednorazová dávka, súbežne podávaný s naloxónom) Fentanyl (5 µg/kg jednorazová dávka)	V nezávislej publikovanej štúdii, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-násobne V nezávislej publikovanej štúdii, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-násobne	Je potrebné zvážiť zníženie dávky alfentanilu, fentanylu a iných krátkodobé 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.
<i>Antagonisty periférnych opioidných receptorov</i>		
Naloxegol [substrát CYP3A4]	Vorikonazol pravdepodobne významne zvyšuje plazmatické naloxegolu, hoci sa táto interakcia neskúmala.	Kontraindikované (pozri časť 4.3)
<i>Oral contraceptives</i>		

Oral Contraceptives* <i>[CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibitor]</i> Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Etinylestradiol C_{max} ↑ 36% Etinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretisterón C_{max} ↑ 15% Noretisterón AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Okrem nežiaducích reakcií spojených s vorikonazolom sa odporúča sledovanie aj nežiaducích reakcií spojených s perorálnymi kontraceptívami.
<i>Steroidy</i>		
Kortikosteroidy Prednizolón (60 mg jednorazová dávka) <i>[substrát CYP3A4]</i>	Prednizolón C_{max} ↑ 11% Prednizolón $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Žiadna úprava dávky Pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia vorikonazolom a kortikosteroidmi (vrátane inhalačných kortikosteroidov, napr. budezonidu a intranazálnych kortikosteroidov), majú byť počas liečby vorikonazolom aj po jej ukončení dôkladne sledovaní kvôli dysfunkcii kôry nadobličiek (pozri časť 4.4).
<i>Antagonisty vazopresínu</i>		
Tolvaptán <i>[substrát CYP3A]</i>	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 informácie o užívaní Voriconazolu Hoospira v gravidite nie sú k dispozícii.

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

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

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.

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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

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

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov užívajúcich vorikonazol

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		sínusitída	pseudomembranózna kolitída		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		skvamózny bunkový karcinóm kože (vrátane kutánneho SCC <i>in situ</i> alebo Bowenovej choroby)*, **			

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 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	
Poruchy endokrinného systému			adrenálna insuficiencia, hypotyreóza	hypertyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	periférny edém	hypoglykémia, hypokaliémia, hyponatiémia			
Psychické poruchy		depresia, halucinácie, úzkosť, insomnie, agitovanosť, stav zmätenosti			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	konvulzia, synkopa, tremor, hypertónia ³ , parestézia, somnolencia, závrat	edém mozgu, encefalopatia ⁴ , extrapyramidálna porucha ⁵ , periférna neuropatia, ataxia, hypoestézia, dysgeúzia	hepatálna encefalopatia, Guillainov- Barrého syndróm, nystagmus	
Poruchy oka	porucha zraku ⁶	krvácanie do sietnice	porucha zrakového nervu ⁷ , papiloedém ⁸ , okulogyrická kríza, diplopia, skleritída, blefaritída	atrofia zrakového nervu, zákal rohovky	
Poruchy ucha a labyrintu			hypoakúzia, vertigo, tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		supraventrikulárna arytmia, tachykardia, bradykardia	ventrikulárna fibrilácia, ventrikulárne extrasystoly, ventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, supraventrikulárna tachykardia	<i>torsades de pointes</i> , kompletná atrioventrikulárna a blokáda, blokáda ramienka, nodálny rytmus	
Poruchy ciev		hypotenzia, flebitída	tromboflebitída, lymfangitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a	respiračná tieseň ⁹	akútny syndróm respiračnej tiesne, pľúcny edém			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
mediastína					
Poruchy gastrointestináln eho traktu	hnačka, vracanie, bolesť brucha, nauzea	cheilitída, dyspepsia, obstipácia, gingivitída	peritonitída, pankreatitída, opuchnutý jazyk, duodenitída, gastroenteritída, glositída		
Poruchy pečene a žľových ciest	abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene	ikterus, cholestatický ikterus, hepatitída ¹⁰	zlyhanie pečene, hepatomegáli a, 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 , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ⁸ , angioedém, aktinická keratóza*, pseudoporfýria, multiformný erytém, psoriáza, kožné erupcie po užití lieku	kožný lupus erythematosus*, pehy*, lentigo*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta	Artritída, periostitída*,**		
Poruchy obličiek a močových ciest		akútne zlyhanie obličiek, hematória	nekróza renálnych tubulov, proteinúria, nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia	bolesť na hrudníku, edém tváre ¹¹ , asténia, zimnica	reakcia v mieste podania infúzie, ochorenie podobné chrípke		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina cholesterolu v krvi		

*Nežiaduce reakcie identifikované po uvedení na trh.

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

¹ Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropéniu.

² Zahŕňa imunitnú trombocytopenickú purpuru.

³ Zahŕňa nuchálnu rigiditu a tetániu.

⁴ Zahŕňa hypoxicko-ischemickú encefalopatiu a metabolickú encefalopatiu.

⁵ Zahŕňa akatíziu a parkinsonizmus.

⁶ Pozri odsek „Poruchy zraku“ v časti 4.8.

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

⁸ Pozri časť 4.4.

⁹ Zahŕňa dyspnoe a námahové dyspnoe.

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

¹¹ Zahŕňa periorbitálny edém, edém pery a edém úst.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy zraku

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

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

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

Kožné reakcie

V klinických 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 vyvinula závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) (menej časté), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) (zriedkavo), liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (zriedkavé) a multiformného erytému (zriedkavo) (pozri časť 4.4).

Ak sa u pacientov vyvinie vyrážka, treba ju dôkladne monitorovať a Voriconazole Hikma vysadiť, ak kožné lézie progredujú. Fotosenzitivita, vrátane reakcií ako sú pehy, lentigo a aktinická kertonóza, 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 vorikonazolom; mechanizmus účinku sa nezistil (pozri časť 4.4).

Hepatálne funkčné testy

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

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

Infúziou podmienené reakcie

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

Profylaxia

V otvorenej, komparatívnej, multicentrickej štúdií 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 nežiaducich účinkov hlásilo u 39,3 % jedincov oproti 39,6 % jedincovv skupine s itraconazolom. Hepatálne nežiaduce účinky vzniknuté počas liečby viedli k trvalému vysadeniu skúšaného lieku u 50 jedincov (21,4 %) liečených vorikonazolom a u 18 jedincov (7,1 %) liečených itraconazolom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala u 288 pacientov vo veku 2 až < 12 rokov (169) a 12 až < 18 rokov (119), ktorí užívali vorikonazol na profylaktické (183) a terapeutické účely (105) v klinických skúšaníach. Bezpečnosť vorikonazolu sa skúmala aj u ďalších 158 pediatrických pacientov vo veku 2 až < 12 rokov v rámci programov umožňujúcich poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku. Celkovo bol bezpečnostný profil vorikonazolu v pediatrickej populácii podobný ako u dospelých. U pediatrických pacientov sa však ako nežiaduca udalosť v klinických skúšaníach častejšie hlásilo zvýšenie hladín pečeňových 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 pečeňové 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. Intravenózne vehikulum, SBECD, sa hemodialyzuje s klírensom 55 ml/min. Pri predávkovaní môže hemodialýza pomôcť pri eliminácii vorikonazolu a SBECD z organizmu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Spôsob účinku

Vorikonazol je triazolové antimykotikum. Hlavný spôsob účinku vorikonazolu spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanvej mykotickým cytochrómom P-450, 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 koncentraciami vorikonazolu a jeho účinnosťou v štúdiách profylaxie sa tento vzťah neskúmal.

Farmakokineticko-farmakodynamické analýzy údajov z klinických skúšaní preukázali pozitívnu asociáciu medzi plazmatickými koncentraciami 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 (s čiastočnou alebo úplnou odpoveďou, pozri nižšie Klinické skúsenosti) 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 (s často parciálnou alebo kompletnou odpoveďou, pozri nižšie Klinické skúsenosti) 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. beigeli* infekcií.

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

In vitro sa potvrdila aktivita voči nasledujúcim patogénom, ale nie je známa klinická významnosť: *Curvularia* 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 zapríčínujúce infekcie u ľudí zahŕňajú *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* a *C. krusei*, z ktorých všetky zvyčajne vykazujú pre vorikonazol minimálne inhibičné koncentrácie (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 podľa EUCAST

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

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

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

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

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

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

⁶ Hraničné hodnoty nezávislé na konkrétnom druhu neboli určené.

Klinické skúsenosti

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

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

Vorikonazol vykazuje *in vitro* fungicídnu aktivitu voči rodu *Aspergillus*. V otvorenej, randomizovanej, multicentrickej štúdii 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 udržiavacou dávkou 4 mg/kg každých 12 hodín minimálne počas 7 dní. Potom sa mohlo prejsť na perorálnu liečbu s dávkou 200 mg každých 12 hodín. Stredná dĺžka trvania intravenóznej liečby vorikonazolom bola 10 dní (v rozmedzí 2-85 dní). Po intravenóznej liečbe vorikonazolom, stredná dĺžka trvania perorálnej liečby vorikonazolom bola 76 dní (v rozmedzí 2- 232 dní).

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

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

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

Kandidémia u pacientov bez neutropénie

Účinnosť vorikonazolu v porovnaní s dávkovacou schémou amfotericínu B s následným podávaním flukonazolu v primárnej liečbe kandidémie bola preukázaná v otvorenej porovnávacej štúdii. Do štúdie bolo zaradených tristosedemdesiat pacientov bez neutropénie (vo veku nad 12 rokov) s dokumentovanou kandidémiou, z ktorých 248 bolo liečených vorikonazolom. Deväť jedincov v skupine s vorikonazolom a päť v skupine s amfotericínom B s následným podávaním flukonazolu malo tiež mykologicky dokázanú infekciu v hlbokých tkanivách. Pacienti so zlyhaním obličiek boli vyradení z tejto štúdie. Stredná dĺžka liečby bola 15 dní v oboch liečebných ramenách. V primárnej analýze bola úspešná odpoveď na základe posúdenia Komisiou na kontrolu údajov (DRC = Data Review Committee), zaslepenou voči liečbe použitej v štúdii, definovaná ako vyliečenie/zlepšenie všetkých klinických znakov a príznakov infekcie s eradikáciou *Candidy* z krvi a infikovaných miest v hlbokých tkanivách v 12. týždni 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; dvaja 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 dospievajúcich pacientov, ktorí boli príjemcovia alogénnej HSCT bez predchádzajúcej dokázanej alebo pravdepodobnej IFI. Úspešnosť sa definovala ako schopnosť pokračovať v profylaxii skúšaným liekom 100 dní po HSCT (bez zastavenia > 14 dní) a miera prežívania bez dokázanej alebo pravdepodobnej IFI počas 180 dní po HSCT. Upravená skupina so zámerom liečiť sa (MITT, modified intent-to-treat) zahŕňala 465 príjemcov alogénnej HSCT so 45 % pacientov, ktorí mali AML. Zo všetkých pacientov 58 % podliehalo myeloablatívnym prípravným režimom. Profylaxia skúšaným liekom sa začala okamžite po HSCT: 224 pacientov dostávalo vorikonazol a 241 pacientov dostávalo itraconazol. Medián dĺžky trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 96 dní pri vorikonazole a 68 dní pri itraconazole.

Miera úspešnosti a ďalšie sekundárne 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**
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 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Pacienti so vzniknutou dokázanou alebo pravdepodobnou IFI do 180. 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 spoľahlivosti (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 spoľahlivosti (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 štúdii 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 apertgílozou, 5 pacientov s kandidózou a 4 pacientov s inou IFI. Medián dĺžky trvania profylaxie skúšaným liekom v skupine MITT bol 95,5 dní.

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

Dĺžka liečby

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

Pediatrická populácia

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

Klinické štúdie zamerané na skúmanie QT intervalu

Placebom kontrolovaná, randomizovaná, jednodávková, skrížená štúdia zameraná na vyhodnotenie vplyvu na QT 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 (AUC₀₋₂₄). 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 intravenóznej 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 intravenóznej dávke 4 mg/kg. Pri dodržaní odporúčaného intravenózneho a perorálneho útočného dávkovania sa dosiahnu plazmatické koncentrácie blízke rovnovážnemu stavu počas prvých 24 hodín. Bez útočného

dávkovania sa u väčšiny jedincov rovnovážny stav koncentrácií vorikonazolu v plazme pri dvoch dávkach denne dosiahne na 6. deň.

Absorpcia

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

Interindividuálna variabilita farmakokinetiky vorikonazolu je vysoká.

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

Hlavný metabolit vorikonazolu je N-oxid, ktorý je zodpovedný za 72 % cirkulujúcich značkových metabolitov v plazme. Tieto metabolity majú minimálnu antitumornú 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 signifikantné rozdiely v $C_{\max}$ a AUC_{τ} medzi zdravými staršími mužmi a zdravými staršími ženami (≥ 65 rokov).

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

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

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

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

Expozície vorikonazolu u väčšiny dospelých pacientov boli porovnateľné s expozíciami u dospelých, u ktorých sa aplikovali tie isté dávkovacie režimy. Nižšia expozícia vorikonazolu sa však pozorovala u niektorých mladých dospelých 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 dospelí vo veku 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg dostávať detské dávky (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so stredne ťažkým a ťažkým poškodením funkcie obličiek (sérový kreatinín > 2,5 mg/dl) dochádza k akumulácii intravenózneho vehikula SBECD. Pozri dávkovanie a odporúčania pre monitoring v častiach 4.2 a 4.4.

Porucha funkcie pečene

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

V klinickej štúdii s opakovaným perorálnym podávaním vorikonazolu bola AUC_t podobná u pacientov so stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh B), ktorí dostávali udržiavaciu dávku 100 mg dvakrát denne a u subjektov s normálnou funkciou pečene, ktorí dostávali 200 mg dvakrát denne.

Farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh C) nie sú k dispozícii. Pozri dávkovanie a odporúčania pre monitoring v častiach 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 antitykotikách. Na potkanoch, myšiach a psoch indukoval vorikonazol aj minimálne zmeny na nadobličkách. Obvyklé farmakologické štúdie bezpečnosti, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ sulfobutoxybetadexu (SBECD)

6.2 Inkompatibility

Voriconazole Hikma sa nesmie podávať tou istou infúznou súpravou alebo kanylou spolu s inými intravenóznymi

liekmi. Vak sa musí skontrolovať, aby ste sa uistili, že infúzia je dokončená. Po dokončení infúzie Voriconazole Hikma sa infúzna súprava môže použiť na podávanie iných intravenózných liekov.

Krv a krvné deriváty a krátkodobo podávané infúzie koncentrovaných roztokov elektrolytov:

Poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypomagnezémia a hypokalciémia, sa majú upraviť pred začatím liečby vorikonazolom (pozri časti 4.2 a 4.4). Voriconazole Hikma sa nesmie podávať súčasne s krvou a iným krvným derivátom alebo s akoukoľvek krátkodobo podávanou infúziou koncentrovaných roztokov elektrolytov, dokonca ani vtedy, keď obe infúzie tečú v samostatných infúzných súpravách.

Totálna parenterálna výživa:

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

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po rekonštitúcii:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola potvrdená na 36 hodín pri teplote 2°C – 8 °C .

Stabilita po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku na infúziu bola potvrdená na 36 hodín pri teplote 2°C – 8 °C a následne 3 hodiny pri teplote miestnosti.

Z mikrobiologického hľadiska sa preto rekonštituovaný liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, je čas použiteľnosti a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa a nemali by za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I uzatvorená chlórbutylovou gumovou zátkou a utesnená hliníkovým vyklápacím uzáverom s horným matným červeným tlačidlom z plastu. Veľkosti balenia 1 alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Prášok sa rekonštituuje buď s 19 ml vody na injekciu alebo s 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentrátu obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu. Odporúča sa používať štandardnú (nie automatickú) 20 ml striekačku, aby sa

pridalo presné množstvo (19,0 ml) vody na injekciu alebo 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného na injekciu. Po rozpustení s 19 ml vody sa získa číry injekčný roztok.

Po rekonštitúcii s 19 ml vody na injekciu alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku na injekciu sa získa číry roztok.

Tento liek je určený len na jedno použitie a podávať sa má len číry roztok bez častíc, všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Pred podaním sa pridá požadovaný objem rekonštituovaného koncentrátu do odporúčaného kompatibilného infúzneho roztoku (podrobnosti nižšie), aby sa získal finálny roztok obsahujúci 0,5 – 5 mg/ml vorikonazolu.

Požadované objemy koncentrátu Voriconazole Hikma 10 mg/ml

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

Po rozpustení sa roztok môže riediť s:

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1004/001 1 injekčná liekovka
EU/1/15/1004/002 5 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27 máj 2015
Dátum posledného obnovenia: 24 mesiac 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka 1 injekčná liekovka (alebo 5 injekčných liekoviek)

1. NÁZOV LIEKU

Voriconazole Hikma 200 mg prášok na infúzny roztok
vorikonazol

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocná látka: sodná soľ sulfobutoxybetadexu. **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok

1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na intravenózne použitie.
Pred použitím rozpustite a zried'te.
Injekčná liekovka na jednorazové použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Štítok na injekčnej liekovke****1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA**

Voriconazole Hikma 200 mg prášok na infúzny roztok

vorikonazol

Na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím rozpustite a zried'te – pozri písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**6. INÉ**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Voriconazole Hikma 200 mg prášok na infúzny roztok 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 príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Voriconazole Hikma a na čo sa používa

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

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

- s invazívnou aspergilózou (typ hubovej infekcie zapríčinenej hubou *Aspergillus sp*),
- s kandidémiou (iný typ hubovej infekcie zapríčinenej *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 Hikma 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 sa má užívať len pod dohľadom lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Voriconazole Hikma

Nepoužívajte Voriconazole Hikma

- ak ste alergický na vorikonazol alebo na 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, či práve budete užívať nejaké iné lieky, aj tie, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu alebo rastlinné lieky.

Ďalej uvedené lieky sa nesmú užívať počas liečby Voriconazolom Hikma:

- terfenadín (používa sa pri alergií)
- astemizol (používa sa pri alergií)
- 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 jedenkrát denne
- karbamazepín (používa sa na liečbu kŕčov)
- fenobarbital (používa sa pri závažnej nespavosti a kŕčoch)
- námeľové alkaloidy (napr. ergotamín, dihydroergotamín; používajú sa na migrénu)
- sirolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- ritonavir (používa sa na liečbu HIV) v dávkach 400 mg a viac dvakrát denne
- ľubovník bodkovaný (rastlinný doplnok)
- naloxegol (používa sa na liečbu zápchy, spôsobenej najmä liekmi proti bolesti, nazývanými opiáty (napr. morfín, oxykodón, fentanyl, tramadol, kodeín))
- tolvaptán (používa sa na liečbu hyponatriémie (nízke hladiny sodíka v krvi) alebo na spomalenie zhoršovania funkcie obličiek u pacientov s polycystickým ochorením obličiek)
- lurazidón (používa sa na liečbu depresie)
- finerenón (používa sa na liečbu chronického ochorenia obličiek)
- 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 používať

Voriconazole Hikma:

- 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 Voriconazolu Hikma. Váš lekár vám bude tiež počas liečby Voriconazolom Hikma sledovať funkciu pečene vyšetrením krvi.
- ak viete, že máte kardiomyopatiu, nepravidelný srdcový rytmus, pomalú srdcovú frekvenciu alebo odchýlky na elektrokardiograme (EKG) nazývané „syndróm predĺženého QT intervalu“.

Počas liečby sa vyhýbajte akémukoľvek slnečnému žiareniu 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). Toto môže byť ďalej zvýšené v dôsledku iných liekov, ktoré zvyšujú citlivosť kože na slnečné svetlo, ako napríklad metotrexát. Tieto opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

Počas liečby Voriconazolom Hikma:

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

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

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyvinú príznaky „nedostatočnosti nadobličiek“, pri ktorej nadobličky nevytvárajú primerané množstvá určitých steroidných hormónov, ako je kortizol, ktoré

môžu viesť k príznakom ako: chronická alebo dlhodobá únava, svalová slabosť, strata chuti do jedla, zníženie hmotnosti, bolesť brucha.

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

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

Deti a dospievajúci

Voriconazole Hikma sa nemá podávať deťom mladším ako 2 roky.

Iné lieky a Voriconazole Hikma

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

Niektoré lieky môžu pri súčasnom užívaní s Voriconazolu Hikma ovplyvňovať účinok Voriconazolu Hikma a naopak, Voriconazole Hikma môže ovplyvňovať účinok iných liekov. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúci liek, pretože vtedy sa podľa možnosti treba vyhnúť súčasnému používaniu Voriconazolu Hikma:

- 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 používaniu Voriconazolu Hikma, 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 Voriconazolom Hikma 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 Hikma majú stále žiaduci účinok:

- warfarín a iné antikoagulanty (napr. fenpropion, acenokumarol; používajú sa na zníženie zrážanlivosti krvi)
- cyklosporín (používa sa u pacientov po transplantácii)
- takrolimus (používa sa u pacientov po transplantácii)
- deriváty sulfonylurey (napr. tolbutamid, glipizid a glyburid) (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 používate Voriconazole Hikma 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)
- inhibítory tyrozínkinázy (napr. axitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dazatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (používajú sa na liečbu rakoviny)
- tretinoín (používa sa na liečbu leukémie)
- indinavir a iné inhibítory HIV proteáz (používajú sa na liečbu HIV)

- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz, delavirdín, nevirapín) (používajú sa na liečbu HIV) (niektoré dávky efavirenu sa NEMÔŽU užívať v rovnakom čase ako Voriconazole Hikma)
- metadón (používa sa na liečbu závislosti na heroíne)
- alfentanil a fentanyl a ostatné krátkodobé účinkujúce opiáty, ako je sufentanil (lieky proti bolestiam používané pri operáciách)
- oxykodón a iné dlhodobé účinkujúce opiáty, ako je hydrokodón (používajú sa pri stredne závažnej a závažnej bolesti)
- nesteroidové antiflogistiká (napr. ibuprofen, 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 Hikma sa nesmie používať počas tehotenstva, ak to nenariadi lekár. Fertilné ženy musia užívať účinné kontraceptíva. Kontaktujte okamžite svojho lekára, ak otehotníte počas liečby Voriconazolom Hikma.

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 Hikma 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 Hikma obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 217,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v liekovke. To sa rovná 10,9 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Voriconazole Hikma obsahuje cyklodextríny

Tento liek obsahuje 3 200 mg cyklodextrínov v každej injekčnej liekovke, čo po rekonštituovaní v 20 ml zodpovedá 160 mg/ml. Ak máte ochorenie obličiek, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako dostanete tento liek.

3. Ako používať Voriconazole Hikma

Vždy používajte 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 telesnej hmotnosti a typu infekcie, ktorú máte.

Váš lekár vám môže zmeniť dávku v závislosti od vášho zdravotného stavu.

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

	Intravenózne
Dávka počas prvých 24 hodín (nasycovacia dávka)	6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	4 mg/kg dvakrát denne

V závislosti od vašej odpovede na liečbu váš lekár môže znížiť dávku na 3 mg/kg dvakrát denne.

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

Použitie u detí a dospelých

Odporúčaná dávka pre deti a dospelých je nasledovná:

	Intravenózne	
	Deti vo veku 2 až menej ako 12 rokov a dospelí vo veku 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou menšou ako 50 kg	Dospelí vo veku 12 až 14 rokov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo viac; a všetci ostatní dospelí
Dávka počas prvých 24 hodín (nasytovacia dávka)	9 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín	6 mg/kg každých 12 hodín počas prvých 24 hodín
Dávka po prvých 24 hodinách (udržiavacia dávka)	8 mg/kg dvakrát denne	4 mg/kg dvakrát denne

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

Voriconazole Hikma prášok na infúzny roztok sa rozpustí a následne zriedi na správnu koncentráciu lekárnik v nemocnici alebo zdravotná sestra. (Ďalšie informácie nájdete na konci tohto textu.)

Liek vám podajú v intravenózne infúzii (do žily) rýchlosťou maximálne 3 mg/kg za hodinu počas 1 až 3 hodín.

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

Ak zabudnete použiť Voriconazole Hikma

Keďže liečba prebieha pod prísnym dohľadom lekára, vynechanie dávky je málo pravdepodobné. Ak si však myslíte, že sa na dávku zabudlo, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak prestanete používať Voriconazole Hikma

Liečba Voriconazolom Hikma trvá podľa odporúčania vášho lekára, avšak liečba Voriconazolom Hikma prášok na infúzny roztok nemá trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

Pacienti s oslabeným imunitným systémom a pacienti s ťažkými infekciami môžu vyžadovať dlhodobú liečbu, aby sa zabránilo návratu infekcie. Z infúznej liečby môžete prejsť na liečbu tabletami, hneď ako sa váš stav zlepší.

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Ak sa nejaké vedľajšie účinky objavia, väčšinou bývajú mierne a prechodné. Avšak niektoré môžu byť závažné a vyžadujú si lekársku starostlivosť.

Závažné vedľajšie účinky – Prestaňte užívať Voriconazole Hikma a okamžite vyhľadajte lekára.

- vyrážka

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

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- porucha zraku (zmeny videnia vrátane rozmazaného videnia, zmeny vnímania farieb, nezvyčajnej znášanlivosti vizuálneho vnímania svetla, farboslepoty, poruchy oka, videnia kruhov okolo svetelných zdrojov, šeroslepoty, videnia pohybujúcich sa predmetov, videnia iskričiek, vizuálnej aury, zníženej 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 pečenných enzýmov

Časté: môžu postihovať 1 z 10 osôb

- zápal prínosových dutín, zápal dŕasien, zimnica, slabosť
- nízky počet niektorých typov (vrátane závažného) červených (niekedy súvisiaci s imunitou) a/alebo bielych krviniek (niekedy s horúčkou), nízky počet buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi
- nízka hladina cukru v krvi, nízka hladina draslíka v krvi, nízka hladina sodíka v krvi
- úzkosť, depresia, zmätenosť, nepokoj, nespavosť, halucinácie
- záchvaty kŕčov, tras alebo nekontrolovateľné pohyby svalov, mravčenie alebo nezvyčajné pocity na pokožke, zvýšenie svalového napätia, ospalosť, závraty
- krvácanie v oku
- problémy so srdcovým rytmom vrátane veľmi rýchleho tlkotu srdca, veľmi pomalého tlkotu srdca, mdloby
- nízky tlak krvi, zápal žíl (ktorý môže súvisieť s vytvorením krvnej zrazeniny)
- akútne sťažené dýchanie, bolesti na hrudníku, opuch tváre (ústa, pery a okolie očí), nahromadenie tekutín v pľúcach
- zápcha, porucha trávenia, zápal pier
- žltacka, zápal pečene, 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 sa svetlu alebo slnku
- rakovina kože

Menej časté: môžu postihovať 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 v 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, žľazové 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 1 z 1 000 osôb

- zvýšená funkcia štítnej žľazy
- zhoršenie funkcie mozgu, ktoré predstavuje závažnú komplikáciu ochorenia pečene
- odumretie väčšiny vlákien v zrakovom nerve, zakalenie rohovky, mimovoľný pohyb oka
- precitlivenosť na svetlo spôsobujúca vznik pľuzgierov
- porucha, pri ktorej imunitný systém napáda časť periférneho nervového systému
- problémy so srdcovým rytmom alebo problémy s vedením vzruchov (niekedy život ohrozujúce)
- život ohrozujúca alergická reakcia
- porucha systému zodpovedného za zrážanie krvi
- alergické kožné reakcie (niekedy závažné) zahŕňajúce rýchly opuch (edém) kože, podkožného tkaniva, slizničných a podslizničných tkanív, svrbiace alebo bolestivé fľaky zhrubnutej, červenej pokožky so striebornými šupinami pokožky, podráždenie pokožky a slizničných membrán, život ohrozujúce ochorenie kože, pri ktorom dochádza k odlupovaniu veľkých častí pokožky, najvrchnejšej časti kože, od vrstiev kože pod ňou
- malé, suché, šupinaté kožné fľaky niekedy so zhrubnutým alebo zrohovateným povrchom

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou:

- pehy a pigmentové škvrny

Ďalšie významné vedľajšie účinky, ktorých častota výskytu nie je známa, ale ktoré treba okamžite hlásiť svojmu lekárovi:

- červené, šupinaté fľaky alebo ranky na pokožke prstencovitého tvaru, ktoré môžu byť príznakom autoimunitného ochorenia, nazývaného kožný lupus erythematosus

Počas podávania infúzie Voriconazolu Hikma sa menej často vyskytli reakcie (vrátane začervenania kože, potenia, zrýchleného pulzu a dýchavičnosti). Ak sa objavia, váš lekár môže prerušiť infúziu.

Keďže je známe, že Voriconazole Hikma postihuje pečeň a obličky, váš lekár musí kontrolovať funkciu vašej pečene a obličiek pravidelnými krvnými testami. Poradte sa, prosím, so svojím lekárom, ak máte akékoľvek bolesti žalúdka, alebo vaša stolica zmení konzistenciu.

U pacientov dlhodobo liečených vorikonazolom 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 pečeneových 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. 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 uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Voriconazole Hikma

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Voriconazole Hikma obsahuje

- Liečivo je vorikonazol.
- Ďalšia zložka je sodná soľ sulfobutoxybetadexu.

Ako vyzerá Voriconazole Hikma a obsah balenia

Voriconazole Hikma je biely až takmer biely lyofilizovaný prášok (koláč).

Voriconazole Hikma sa dodáva v baleniach po 1 alebo 5 sklenených injekčných liekoviek ako prášok na infúzny roztok. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

AT / BE / DE / NL

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

IT

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

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

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

UK

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

FR

Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES

HIKMA ESPAÑA, S.L.U.
Tel: + 34 910075141

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Informácie o rekonštitúcii a riedení

Voriconazole Hikma prášok na infúzny roztok sa musí najprv rekonštituovať buď s 19 ml vody na injekciu alebo s 19 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku na injekciu, aby sa získalo 20 ml extrahovateľného číreho koncentrátu obsahujúceho 10 mg/ml vorikonazolu.

Odporúča sa použiť štandardnú 20 ml (nie automatickú) striekačku, aby sa pridalo presné množstvo (19 ml) vody na injekciu alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku na injekciu.

Po rekonštitúcii s 19 ml vody na injekciu alebo chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku na injekciu sa získa číry roztok.

Požadovaný objem vytvoreného koncentrátu sa potom pridá do odporúčaného kompatibilného infúzneho roztoku, uvedené nižšie, aby sa získal finálny roztok Voriconazolu Hikma obsahujúci 0,5 – 5 mg/ml vorikonazolu.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie a má sa podávať len číry roztok bez čiastočiek a všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Nepodávať vo forme bolusovej injekcie.

Pre použitím tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Požadované objemy koncentrátu Voriconazole Hikma 10 mg/ml

Telesná hmotnosť (kg)	Objem koncentrátu Voriconazole Hikma (10 mg/ml) požadovaný na:				
	dávku 3 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 4 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 6 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 8 mg/kg (počet injekčných liekoviek)	dávku 9 mg/kg (počet injekčných liekoviek)

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

Voriconazole Hikma obsahuje jednu dávku nekonzervovaného sterilného lyofilizátu.

Po rekonštitúcii:

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola potvrdená na 36 hodín pri teplote 2°C – 8 °C.

Stabilita po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku na infúziu roztoku bola potvrdená na 36 hodín pri teplote 2°C – 8 °C a následne 3 hodiny pri teplote miestnosti.

Z mikrobiologického hľadiska sa preto rekonštituovaný liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, je čas použiteľnosti a podmienky uchovávania na zodpovednosti používateľa a nemali by za normálnych okolností presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C (v chladničke), pokiaľ rekonštitúcia neprebíha za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Kompatibilné infúzne roztoky:

Po rozpustení sa roztok môže riediť s:

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

Kompatibilita Voriconazole Hikma s inými rozpúšťadlami, než sú uvedené vyššie (alebo nižšie v časti „Inkompatibility“), nie je známa.

Inkompatibility:

Voriconazole Hikma sa nesmie podávať tou istou infúznou súpravou alebo kanylou spolu s inými infúziami vrátane parenterálnej výživy (napr. Aminofusin 10 % Plus).

Infúzie krvi a krvných derivátov sa nesmú podávať súčasne s Voriconazolom Hikma.

Infúzie s totálnou parenterálnou výživou sa môžu podávať súčasne s Voriconazolom Hikma, ale nie tou istou infúznou súpravou alebo kanylou.

Voriconazole Hikma sa nesmie riediť so 4,2 % infúznym roztokom hydrogénuhličitanu sodného.