

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Nakon rekonstitucije svaki ml sadrži 10 mg vorikonazola. Rekonstituiranu otopinu prije primjene je potrebno dodatno razrijediti.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka bočica sadrži do 69 mg natrija u obliku natrijevog hidroksida za podešavanje pH.

Svaka bočica sadrži 2660 mg ciklodekstrina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vorikonazol Fresenius Kabi je antimikotik širokog spektra iz skupine triazola i namijenjen je za primjenu u odraslih i djece u dobi od 2 ili više godina u sljedećim indikacijama:

- liječenje invazivne aspergiloze.
- liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.
- liječenje ozbiljnih invazivnih infekcija uzrokovanih *Candidom* (uključujući *C. krusei*) rezistentnih na flukonazol.
- liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija uzrokovanih *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

Vorikonazol Fresenius Kabi se mora primjenjivati prvenstveno u bolesnika s progresivnim, moguće i po život opasnim infekcijama.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija u visokorizičnih alogeničnih primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica (HSCT; engl. *Hematopoietic Stem Cell Transplant*).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezemija i hipokalcemija mora se nadzirati i po potrebi korigirati, prije započinjanja i tijekom terapije vorikonazolom (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se primjenjivati Vorikonazol Fresenius Kabi brzinom do najviše 3 mg/kg na sat tijekom razdoblja od 1 do 3 sata.

Vorikonazol je također dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg i 200 mg te praška za oralnu suspenziju od 40 mg/l.

Liječenje

Odrasli

Terapija se mora započeti navedenim režimom udarnih doza ili intravenskog Vorikonazola Fresenius Kabi ili oralnim vorikonazolom, kako bi se već prvog dana dosegle koncentracije lijeka u plazmi približne onima u stanju dinamičke ravnoteže. S obzirom na visoku bioraspoloživost lijeka nakon peroralne primjene (96%; vidjeti dio 5.2), moguće je prelaziti s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto, kada je to klinički indicirano.

Detaljne upute o preporučenom doziranju nalaze se u sljedećoj tablici:

	Intravenski	Peroralno	
		Bolesnici s 40 kg i više *	Bolesnici lakši od 40 kg *
Udarna doza (prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	4 mg/kg dvaput na dan	200 mg dvaput na dan	100 mg dvaput na dan

* Odnosi se također na bolesnike u dobi od 15 godina i starijih.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće, ovisno o kliničkom i mikološkom odgovoru bolesnika. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu dulje od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva pažljivu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.). Ograničeni su klinički podaci za utvrđivanje sigurnosti intravenski primijenjenog hidroksipropilbetadeksa kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.2).

Prilagodba doze (odrasli)

Ako bolesnik ne podnosi intravensko liječenje dozom od 4 mg/kg dvaput na dan, dozu je potrebno smanjiti na 3 mg/kg dvaput na dan.

Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, doza održavanja može se povećati na 300 mg dvaput na dan za peroralnu primjenu. U bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg peroralna doza može se povećati na 150 mg dvaput na dan.

Ako bolesnik ne podnosi liječenje povišenom dozom, potrebno je smanjivati peroralnu dozu u koracima od 50 mg do doze održavanja od 200 mg dvaput na dan (odnosno 100 mg dvaput na dan u bolesnika s manje od 40 kg).

U slučaju upotrebe kao profilakse, pogledajte u nastavku.

Djeca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (12 do 14 godina i < 50 kg)

Vorikonazol se mora dozirati kao kod djece jer mlađi adolescenti mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego odraslima.

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

	Intravenski	Peroralno
Udarna doza (prva 24 sata)	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	8 mg/kg dvaput na dan	9 mg/kg dvaput na dan (maksimalna doza je 350 mg dvaput na dan)

Napomena: Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina te 26 imunokompromitiranih adolescenata u dobi od 12 do < 17 godina.

Preporučuje se započeti terapiju intravenskim režimom, a prelazak na peroralni režim se mora razmotriti samo nakon što dođe do značajnog kliničkog poboljšanja. Mora se napomenuti da će intravenska doza od 8 mg/kg dovesti do približno dvostruke veće izloženosti vorikonazolu u odnosu na peroralnu dozu od 9 mg/kg.

Svi ostali adolescenti (12 do 14 godina i \geq 50 kg; 15 do 17 godina neovisno o tjelesnoj težini)

H A L M E D
25 - 04 - 2024
ODOBRENO

Vorikonazol se mora dozirati kao i u odraslih.

Prilagodba doze (djeca [2 do <12 godina] i mladi adolescenti male tjelesne težine [u dobi od 12 do 14 godina i < 50 kg])

Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, intravenska doza se može povećavati u koracima od 1 mg/kg. Ako bolesnik ne podnosi liječenje, potrebno je smanjivati intravensku dozu u koracima od 1 mg/kg.

Nije ispitivana primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s insuficijencijom jetre ili bubrega (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Profilaksa u odraslih i djece

Profilaksu se mora započeti na dan transplantacije i smije se primjenjivati najviše do 100 dana. Profilaksa mora trajati što je kraće moguće, ovisno o riziku od nastanka invazivne gljivične infekcije definirane neutropenijom ili imunosupresijom. Smije se nastaviti najviše 180 dana nakon transplantacije u slučaju nastavka imunosupresije ili reakcije presatka protiv primatelja (GvHD; engl. *Graft versus Host Disease*) (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu isti je kao i za liječenje u odgovarajućim dobnim skupinama. Pogledajte gore navedene tablice liječenja.

Trajanje profilakse

Sigurnost i djelotvornost primjene vorikonazola duže od 180 dana nisu prikladno ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Primjena vorikonazola u profilaksi dulje od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva pažljivu procjenu ravnoteže koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.). Ograničeni su klinički podaci za utvrđivanje sigurnosti intravenski primijenjenog hidroksipropilbetadeksa kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.2).

Sljedeće upute odnose se i na liječenje i na profilaksu

Prilagodba doze

Pri upotrebi u profilaksi, prilagodba doze se ne preporučuje u slučaju izostanka djelotvornosti ili štetnih događaja povezanih s liječenjem. U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem, mora se razmotriti prekid uzimanja vorikonazola i primjena alternativnih antimikotičkih sredstava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Prilagodba doze u slučaju istodobne primjene

Rifabutin ili fenitoin se smiju istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski dvaput na dan, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Efavirenz se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza smanji za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada se prekine liječenje vorikonazolom, mora se ponovno uspostaviti početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.).

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) dolazi do nakupljanja intravenskog nosača, hidroksipropilbetadeksa. U tih bolesnika vorikonazol se mora primijeniti peroralnim putem, osim ako procjena rizika i koristi u bolesnika ne opravdava intravensku primjenu vorikonazola. Moraju se pažljivo nadzirati razine kreatinina u serumu tih bolesnika, a ako one porastu, treba razmotriti prelazak na peroralnu terapiju vorikonazolom (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se primjena u bolesnika koji se ne podvrgavaju hemodijalizi.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom i klirens mu iznosi 121 ml/min. Tijekom četverosatne hemodijalize ne odstrani se dovoljna količina vorikonazola koja bi opravdavala prilagodbu doze.

Intravenski nosač, hidroksipropilbetadeks, hemodijalizira se s klirensom od $37,5 \pm 24$ ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Preporučuje se da se u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) koji dobivaju vorikonazol liječenje započne standardnom udarnom dozom, no da se doza održavanja prepolovi (vidjeti dio 5.2).

Vorikonazol nije ispitan u bolesnika s teškom kroničnom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C).

Ograničeni su podaci o sigurnosti vorikonazola u bolesnika s abnormalnim testovima funkcije jetre (aspartat transaminaza [AST], alanin transaminaza [ALT], alkalna fosfataza [AP] ili ukupan bilirubin > 5 puta od gornje granice normalne vrijednosti).

Vorikonazol je povezan s povišenjem vrijednosti testova funkcije jetre i s kliničkim znakovima oštećenja jetre, kao što je žutica pa ga u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre smije primjenjivati samo ako korist od njegove primjene nadilazi mogući rizik. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre se mora pomno nadzirati kako bi se uočila eventualna toksičnost lijeka (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Ograničeni su klinički podaci za utvrđivanje sigurnosti intravenski primijenjenog hidroksipropilbetadeksa u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Vorikonazol Fresenius Kabi mora se rekonstituirati i razrijediti (vidjeti dio 6.6) prije nego što se primijeni intravenskom infuzijom. Nije namijenjen za primjenu u obliku bolusne injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena sa supstratima enzima CYP3A4, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, kinidinom ili ivabradinom jer porast koncentracije ovih lijekova u plazmi može dovesti do produljenja QTc intervala i u rijetkim slučajevima do pojave *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i gospinom travom jer će navedeni lijekovi vjerojatno dovesti do značajnog smanjenja koncentracije vorikonazola u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena standardne doze vorikonazola s dozama efavirena od 400 mg jedanput na dan ili više je kontraindicirana, jer efavirenz u toj dozi značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi zdravih ispitanika. Vorikonazol također značajno povećava koncentraciju efavirena u plazmi (vidjeti dio 4.5, za manje doze vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (400 mg i više dvaput na dan), jer ritonavir u toj dozi značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.5, za manje doze vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (ergotamin, dihidroergotamin) koji su supstrati CYP3A4, jer porast njihove koncentracije u plazmi može dovesti do ergotizma (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa sirolimusom, jer će vorikonazol vjerojatno dovesti do značajnog povećanja koncentracije sirolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena vorikonazola s naloksegolom, supstratom CYP3A4, jer povećane koncentracije naloksegola u plazmi mogu potaknuti pojavu simptoma ustezanja opioda (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena vorikonazola s tolvaptanom, jer snažni inhibitori CYP3A4 kao što je vorikonazol značajno povećavaju koncentraciju tolvaptana u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena vorikonazola s lurasidonom, jer značajno povećanje izloženosti lurasidonu može dovesti do ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s venetoklaksom pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa, jer će vorikonazol vjerovatno dovesti do značajnog povećanja koncentracije venetoklaksa u plazmi i povećati rizik od sindroma lize tumora (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi bolesnicima preosjetljivima na ostale azole (vidjeti i dio 4.8).

Trajanje liječenja

Liječenje intravenskim oblikom lijeka ne smije trajati dulje od 6 mjeseci (vidjeti dio 5.3).

Srce i krvne žile

Vorikonazol se povezuje s produljenjem QTc intervala. Opisani su rijetki slučajevi *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i neke dodatne faktore rizika, kao što su prethodna kardiotskična kemoterapija, kardiomiopatija, hipokalemija te istodobno uzimanje nekih lijekova koji su mogli pridonijeti nastanku *torsades de pointes*. Vorikonazol se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmjskim stanjima, kao što su:

- prirođeno ili stečeno produljenje QTc intervala.
- kardiomiopatija, posebice ako je prisutno i zatajivanje srca.
- sinusna bradikardija.
- postojeće simptomatske aritmije.
- istodobna primjena lijekova koji produljuju QTc interval. Poremećaje elektrolita poput hipokalemije, hipomagnezemije i hipokalcemije se mora nadzirati i po potrebi korigirati prije početka i tijekom terapije vorikonazolom (vidjeti dio 4.2). U ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca ispitivao se učinak vorikonazola na QTc interval uz primjenu pojedinačnih doza i do 4 puta većih od uobičajene dnevne doze. Niti u jednog ispitanika nije primijećeno produljenje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granice od 500 ms. (vidjeti dio 5.1).

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom primjene intravenskog oblika vorikonazola zabilježene su reakcije povezane s infuzijom, pretežno crvenilo praćeno osjećajem užarenosti i mučnina. Ovisno o težini simptoma, mora se razmotriti potreba za prestankom liječenja (vidjeti dio 4.8).

Hepatotoksičnost

U kliničkim su ispitivanjima za vrijeme liječenja vorikonazolom zabilježeni slučajevi ozbiljnih jetrenih reakcija (uključujući klinički hepatitis, kolestazu i fulminantno zatajenje jetre, uključujući smrtno ishode). Primijećeno je da se jetrene reakcije pojavljuju prvenstveno u bolesnika s ozbiljnim podležućim bolestima (pretežno s malignim hematološkim bolestima). U bolesnika u kojih nisu uočeni dodatni faktori rizika zabilježene su uglavnom prolazne jetrene reakcije, uključujući hepatitis i žuticu. Obično je nakon prekida terapije došlo do obnove funkcije jetre (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije jetre

U bolesnika koji uzimaju Vorikonazol Fresenius Kabi mora se pažljivo pratiti hepatotoksičnost. Kliničko liječenje mora uključivati laboratorijsku procjenu jetrene funkcije (osobito AST-a i ALT-a) na samom početku liječenja Vorikonazolom Fresenius Kabi i barem svaki tjedan tijekom prvog mjeseca liječenja. Trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće, međutim ako se ono temelji na procjeni koristi i rizika, liječenje se nastavlja (vidjeti dio 4.2), a učestalost praćenja se može smanjiti na mjesečne provjere ako nema promjena u testovima funkcije jetre.

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povišeni, mora se prekinuti uzimanje Vorikonazola Fresenius Kabi, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za bolesnika opravdava nastavak primjene.

Praćenje funkcije jetre mora se provoditi i u djece i odraslih.

Ozbiljne kožne nuspojave

• Fototoksičnost

Uz to, vorikonazol se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfirija. Postoji potencijalno povećan rizik od kožnih reakcija/ toksičnosti kod istodobne primjene fotosenzibilizirajućih lijekova (npr. metotreksata, itd.). Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te koriste zaštitnu odjeću i sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF).

• Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC, engl. squamous cell carcinoma)

Karcinom skvamoznih stanica kože (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. Vorikonazol Fresenius Kabi treba ukinuti ako se identificiraju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti odjeljak u nastavku Dugotrajno liječenje).

• Teške kožne nuspojave

Kod primjene vorikonazola prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom Vorikonazol Fresenius Kabi ako se lezije pogoršaju.

Događaji povezani s nadbubrežnom žlijezdom

Prijavljeni su reverzibilni slučajevi insuficijencije nadbubrežne žlijezde u bolesnika koji su primali azole, uključujući vorikonazol. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde prijavljena je u bolesnika koji su primali azole sa ili bez istodobno primijenjenih kortikosteroida. U bolesnika koji su primali azole bez kortikosteroida insuficijencija nadbubrežne žlijezde bila je povezana s direktnom inhibicijom steroidogeneze djelovanjem azola. U bolesnika koji uzimaju kortikosteroide inhibicija CYP3A4, te time i metabolizma kortikosteroida, povezana s vorikonazolom, može dovesti do suviška kortikosteroida i supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5). Prijavljen je i Cushingov sindrom sa ili bez naknadne insuficijencije nadbubrežne žlijezde u bolesnika koji su primali vorikonazol istodobno s kortikosteroidima.

Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu npr. budezonid i intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se u njih pojave znakovi i simptomi Cushingovog sindroma ili insuficijencija nadbubrežne žlijezde.

Dugotrajno liječenje

Dugotrajno izlaganje (liječenje ili profilaksa) duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika pa stoga liječnici trebaju razmotriti treba li ograničiti izloženost lijeku Vorikonazol Fresenius Kabi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC) (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u vezi s dugotrajnim liječenjem vorikonazolom (vidjeti dio 4.8).

Neinfektivni periostitis s povišenim vrijednostima fluorida i alkalne fosfataze prijavljen je u transplantiranih bolesnika. Ako se u bolesnika razvije bol u skeletu, a radiološki nalazi upućuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog savjetovanja treba razmotriti prekid primjene lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi (vidjeti dio 4.8).

Nuspojave povezane s vidom

Prijavljeni su slučajevi produljenih nuspojava povezanih s vidom koje uključuju zamagljen vid, optički neuritis i papiloedem (vidjeti dio 4.8).

Bubrežne nuspojave

U teških bolesnika koji primaju liječenje vorikonazolom zamijećeno je akutno zatajenje bubrega. Bolesnici liječeni vorikonazolom vjerojatno će istodobno biti liječeni nekim nefrotoksičnim lijekom i imati popratnu bolest koja može dovesti do smanjenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

Nadzor bubrežne funkcije

Bolesnike se mora nadzirati zbog mogućeg poremećaja bubrežne funkcije. To mora uključivati laboratorijske pretrage, a naročito određivanje vrijednosti kreatinina u serumu.

Nadzor funkcije gušterače

Bolesnike, pogotovo djecu, u kojih postoje faktori rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna kemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica [HSCT]) potrebno je pomno nadzirati tijekom liječenja Vorikonazolom Fresenius Kabi. Kod ovakvog kliničkog stanja može se razmotriti praćenje vrijednosti amilaza ili lipaza u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost u pedijatrijskih ispitanika mlađih od dvije godine nisu utvrđene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Vorikonazol je indiciran u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine ili starijih. U pedijatrijskoj je populaciji zabilježena veća učestalost povišenih vrijednosti enzima jetre (vidjeti dio 4.8). Mora se nadzirati funkcija jetre i u djece i u odraslih. Bioraspoloživost nakon peroralne primjene može biti ograničena u djece u dobi od 2 do < 12 godina ako imaju lošu apsorpciju ili premalu tjelesnu težinu za svoju dob. U takvim se slučajevima preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

• Ozbiljne kožne nuspojave (uključujući SCC)

Učestalost fototoksičnih reakcija veća je u pedijatrijskoj populaciji. Budući da je prijavljen razvoj SCC-a, obavezne su stroge mjere fotozaštite u ovoj populaciji bolesnika. U djece s lezijama uzrokovanim fotostarenjem, kao što su lentigo ili pjege, preporučuje se izbjegavanje sunca i dermatološki kontrolni pregledi čak i nakon prekida liječenja.

Profilaksa

U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem (hepatotoksičnost, teške kožne reakcije uključujući fototoksičnost i SCC, teški ili produženi poremećaji vida i periostitis) mora se razmisliti o prekidu liječenja vorikonazolom i primjeni alternativnih antimikotičkih sredstava.

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Mora se izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

Kada se vorikonazol primjenjuje istodobno s efavirenzom, dozu vorikonazola se mora povećati na 400 mg svakih 12 sati, a dozu efavirenta se mora smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Glasdegib (supstrat CYP3A4)

Očekuje se da će istodobna primjena vorikonazola povećati koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervalu (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a.

Inhibitori tirozin kinaze (supstrat CYP3A4)

Očekuje se da će istodobna primjena vorikonazola s inhibitorima tirozin kinaze koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP3A4 povećati koncentracije inhibitora tirozin kinaze u plazmi i rizik od nuspojava. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 4.5).

Rifabutin (snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Mora se izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

Mora se izbjegavati istodobna primjena vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg dvaput na dan) osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina)

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa. Trenutno nema dovoljno podataka da bi se mogle dati preporuke za doziranje u tom slučaju (vidjeti dio 4.5).

Metadon (supstrat CYP3A4)

Budući da je nakon istodobne primjene s vorikonazolom došlo do povećanja razine metadona, kod istodobne primjene metadona i vorikonazola preporučuje se često praćenje na nuspojave i toksičnost povezane s metadonom, uključujući produljenje QTc intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

Opijati kratkog djelovanja (supstrat CYP3A4)

Kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom, mora se razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i ostalih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil) (vidjeti dio 4.5). Budući da je poluvijek alfentanila četverostruko produljen pri istodobnoj primjeni alfentanila s vorikonazolom, a u neovisnom je objavljenom ispitivanju istodobna primjena vorikonazola s fentanilom rezultirala povećanjem srednje vrijednosti AUC_{0-∞} fentanila, možda će biti potrebne česte kontrole zbog nuspojava povezanih s opijatima (uključujući dulji period nadzora respiratorne funkcije).

Opijati dugog djelovanja (supstrat CYP3A4)

Mora se razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. hidrokodon) kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom. Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (vidjeti dio 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

Istodobna primjena peroralnog vorikonazola i peroralnog flukonazola dovela je do značajnog povećanja vrijednosti C_{max} i AUC_τ vorikonazola u zdravih ispitanika. Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se praćenje kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži do 69 mg natrija po bočici, što odgovara 3,45% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ciklodekstrini

Ovaj lijek sadrži 2660 mg ciklodekstrina u svakoj bočici.

U bolesnika s umjerenom do teškom bubrežnom disfunkcijom može doći do akumulacije ciklodekstrina (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vorikonazol se metabolizira putem izoenzima citokroma P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 i inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu povisiti, a njihovi induktori sniziti koncentraciju vorikonazola u plazmi, a vorikonazol potencijalno može povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih izoenzima citokroma P450, što se osobito odnosi na tvari koje se metaboliziraju putem CYP3A4 jer je vorikonazol jak inhibitor CYP3A4 iako je povećanje AUC-a ovisno o supstratu (vidjeti tablicu u nastavku).

Ako nije navedeno drugačije, ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su u zdravih odraslih muškaraca, uz višekratnu primjenu peroralne doze vorikonazola od 200 mg dvaput na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Ti su rezultati važni i za druge populacije i puteve primjene.

Vorikonazol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju lijek koji produljuje QTc interval. Istodobna je primjena kontraindicirana kada postoji mogućnost da će vorikonazol povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju pomoću izoenzima CYP3A4 (određeni antihistaminici, kinidin, cisaprid, pimozid i ivabradin) (vidjeti u nastavku i dio 4.3).

Tablica interakcija

Interakcije između vorikonazola i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici (oznaka "QD" znači jedanput na dan, "BID" dvaput na dan, "TID" triput na dan, a "ND" znači da nije određeno). Smjer strelice kod svakog farmakokinetičkog parametra određen je ovisno o tome nalazi li se vrijednost koja predstavlja 90%-tni interval pouzdanosti omjera geometrijske sredine unutar (\leftrightarrow), ispod (\downarrow) ili iznad (\uparrow) granica raspona od 80-125%. Zvezdicom (*) je označena dvosmjerna interakcija. AUC_{τ} označava područje ispod krivulje koncentracija: vrijeme tijekom intervala doziranja, AUC_t područje ispod krivulje od početne, nulte točke do vremena kad se izmjerila prva koncentracija lijeka, a $AUC_{0-\infty}$ područje ispod krivulje od početne, nulte točke do beskonačnosti.

Interakcije su u tablici prikazane sljedećim redoslijedom: kontraindikacije, one koje zahtijevaju prilagodbu doze i pažljivo kliničko i/ili biološko praćenje te na kraju one kod kojih nema značajnije farmakokinetičke interakcije, ali mogu biti od kliničkog interesa za ovo terapijsko područje.

Lijek [Mehanizam interakcije]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin i ivabradin [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitano, povišene koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc intervala, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de</i>	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (npr. fenobarbital, mefobarbital) [snažni induktori CYP450]	Iako nije ispitano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID*	 Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 44% Vorikonazol C_{max} \downarrow 61% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 77% U usporedbi s dozom efavirena od 600 mg QD: Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 17%	 Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirena od 400 mg QD ili više je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirena snizi na 300 mg QD.

Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*	U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID: Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Kad se prekine liječenje vorikonazolom, mora se vratiti na početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Ergot- alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na ergotamin i dihidroergotamin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Lurasidon [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije lurasidona u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Naloksegol [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije naloksegola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Rifabutin [snažan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)* 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87%	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina se mora izbjegavati, kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika lakših od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojave rifabutina (npr. uveitisa) kada se rifabutin primjenjuje istodobno s vorikonazolom.
Rifampicin (600 mg QD) [snažan induktor CYP450]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4] Visoka doza (400 mg BID) Niska doza (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} i 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%	Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) se mora izbjegavati, osim procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.

Gospina trava [induktor CYP450; induktor P-glikoproteina] 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju: Vorikonazol AUC _{0-∞} ↓ 59%	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Tolvaptan [supstrat CYP3A]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Venetoklaks [supstrat CYP3A]	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksa sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se praćenje zbog mogućih vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
Fenitoin [supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC _τ ↓ 69% Fenitoin C _{max} ↑ 67% Fenitoin AUC _τ ↑ 81% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID: Vorikonazol C _{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC _τ ↑ 39%	Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina se mora izbjegavati, kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika lakših od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).
Letermovir [induktor CYP2C9 i CYP2C19]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51%	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovinom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.

Flukloksacilin [induktor CYP450]	Zabilježene su značajno smanjene koncentracije vorikonazola u plazmi.	Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu vorikonazola s flukloksacilinom, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.
Glasdegib [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervalu.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Inhibitori tirozin kinaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti plazmatske koncentracije inhibitora tirozin kinaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pomno kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).
Antikoagulansi Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) [supstrat CYP2C9] Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (uključujući, no ne ograničavajući se na fenprokumon, acenokumarol) [supstrati CYP2C9 i CYP3A4]	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko. Iako nije ispitano, vorikonazol može povisiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome se mora prilagođavati dozu antikoagulansa.
Ivacaftor [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije ivacaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.	Preporučuje se smanjenje doze ivacaftora.

<p>Benzodiazepini <i>[supstrati CYP3A4]</i></p> <p>Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski)</p> <p>Midazolam (jedna doza od 7,5 mg peroralno)</p> <p>Drugi benzodiazepini (uključujući, no ne ograničavajući se na triazolam, alprazolam)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 puta</p> <p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 puta Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 puta</p> <p>Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produžiti sedativni učinak.</p>	<p>Mora se razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.</p>
<p>Imunosupresivi <i>[supstrati CYP3A4]</i></p> <p>Sirolimus (jedna doza od 2 mg)</p> <p>Everolimus <i>[također supstrat P-glikoproteina]</i></p> <p>Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji dugotrajno primaju terapiju ciklosporinom)</p> <p>Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju: Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta</p> <p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).</p> <p>Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo kontrolirati razinu ciklosporina. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine ciklosporina i po potrebi povećati doza.</u></p> <p>Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na jednu trećinu izvorne doze i pažljivo kontrolirati razinu takrolimusa. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine takrolimusa i po potrebi povisiti doza.</u></p>

Opijati dugog djelovanja [supstrati CYP3A4] Oksikodon (jedna doza od 10 mg)	U neovisnom objavljenom ispitivanju: Oksikodon C_{max} ↑ 1,7-puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-puta	Mora se razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Metadon (32-100 mg QD) [supstrat CYP3A4]	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktivni) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Preporučuje se često praćenje na nuspojave i toksičnost vezane uz primjenu metadona, uključujući produljenje QTc intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) [supstrati CYP2C9] Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Preporučuje se često praćenje na nuspojave i toksičnost vezane uz primjenu NSAIL-a. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonazol može inhibirati i druge inhibitore protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretisteron C_{max} ↑ 15% Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Opijati kratkog djelovanja [supstrati CYP3A4] Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju: Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Mora se razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
Statini (npr. lovastatin) [supstrati CYP3A4]	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.

Sulfonilureja (uključujući, no ne ograničavajući se na: tolbutamid, glipizid, gliburid) [supstrati CYP2C9]	Iako nije ispitano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Mora se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.
Vinka alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na vinkristin i vinblastin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Mora se razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaze (uključujući, no ne ograničavajući se na sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [supstrati i inhibitori CYP3A4]	Nije klinički ispitano. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pažljivo praćenje na pojavu toksičnosti lijeka i/ili nedovoljne djelotvornosti lijeka te prilagodba doze.
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (uključujući, no ne ograničavajući se na: delavirdin, nevirapin)* [supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450]	Nije klinički ispitano. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o djelovanju efavirensa na vorikonazol upućuju na to da NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pažljivo praćenje na pojavu toksičnosti lijeka i/ili nedovoljne djelotvornosti lijeka te prilagodba doze.
Tretinoin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Nije potrebna prilagodba doze.
Digoksin (0,25 mg QD) [supstrat P-glikoproteina]	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor i supstrat CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Makrolidni antibiotici Eritromicin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] Azitromicin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.
Mikofenolna kiselina (jedna doza od 1 g) [supstrat UDP-glukuronil transferaze]	Mikofenolna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolna kiselina AUC_t ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

Kortikosteroidi Prednizolon (jedna doza od 60 mg) <i>[supstrat CYP3A4]</i>	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze. Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu npr. budezonid i intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) <i>[povisuje želučani pH]</i>	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni vorikonazola u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan rizik za ljude.

Vorikonazol Fresenius Kabi ne smije se primjenjivati u trudnoći, osim ako korist liječenja za majku jasno ne nadilazi mogući rizik za plod.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi uvijek moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje

Nije se ispitivalo izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja Vorikonazolom Fresenius Kabi.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Vorikonazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Može izazvati prolazne i reverzibilne promjene vida, uključujući zamagljen vid, promijenjenu/pojačanu vidnu percepciju i/ili fotofobiju. Dok traju navedeni simptomi, bolesnici moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje, kao što je upravljanje vozilima ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil vorikonazola u odraslih ljudi temelji se na integriranoj bazi podataka o sigurnosti primjene u više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odrasla bolesnika u terapijskim kliničkim ispitivanjima i dodatnih 270 odraslih ispitanika u ispitivanjima profilakse). Oni predstavljaju heterogenu populaciju, sastavljenu od bolesnika s malignim hematološkim bolestima, bolesnika s kandidijazom jednjaka i refraktornim gljivičnim infekcijama zaraženih virusom HIV-a, bolesnika bez neutropenije s kandidemijom ili aspergilozom te zdravih dobrovoljaca.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su oštećenje vida, vrućica, osip, povraćanje, mučnina, proljev, glavobolja, periferni edem, abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre, respiratorni distress i bol u abdomenu.

Težina nuspojava je općenito bila blaga do umjereno teška. Nisu uočene klinički značajne razlike kad su se podaci o sigurnosti primjene analizirali s obzirom na dob, rasu ili spol.

Tablični popis nuspojava

S obzirom da je većina ispitivanja bila otvorenog tipa, u niže navedenoj tablici navedene su nuspojave svih uzroka i kategorije učestalosti u 1873 odrasla ispitanika iz sabranih terapijskih (1603) i profilaktičkih (270) ispitivanja, razvrstane prema organskim sustavima.

Kategorije učestalosti izražene su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasifikacija po organskim sustavima	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$	Učestalost nije poznata (ne može se utvrditi na temelju dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sinusitis	pseudomembranski kolitis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		karcinom skvamoznih stanica (uključujući kožni SCC <i>in situ</i> ili Bowenovu bolest) *, **			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , leukopenija, anemija	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatrijemija			
Psijihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, konfuzija			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertenzija ³ , parestezija,	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidni poremećaj ⁵ ,	jetrena encefalopatija, Guillan-Barreov sindrom,	

H A L M E D

25 - 04 - 2024

ODOBRENO

		somnolencija, omaglica	periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida ⁶	retinalno krvarenje	poremećaj optičkog živca ⁷ , papiloedem ⁸ , okulgirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		
Poremećaji srca		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produžen QT interval na elektrokardiogramu, supraventrikularna tahikardija	torsades de pointes, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	respiratorni i distres ⁹	akutni respiratorni distres sindrom, plućni edem			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečen jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalni i rezultati testova funkcije jetre	žutica, kolestatska žutica, hepatitis ¹⁰	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapularni osip, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), angioedem, aktinička keratoza*, pseudoporfirija, multiformni eritem, psorijaza, erupcija na lijek	kožni lupus eritematosus*, efelidi*, lentigo*
Poremećaji mišićnokoštano		bol u leđima	Artritis, periostitis*, **		

HALMED

25 - 04 - 2024

ODOBRENO

g sustava i vezivnog tkiva					
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica ¹¹ , astenija, zimica	reakcija na mjestu infuzije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina u krvi	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola u krvi		

* Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

** Kategorija učestalosti temelji se na opservacijskom ispitivanju u kojem su se koristili podaci iz stvarne primjene dobiveni iz sekundarnih izvora podataka u Švedskoj

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje idiopatsku (imunu) trombocitopenijsku purpuru.

³ Uključuje nuhalnu rigidnost i tetaniju.

⁴ Uključuje hipoksično-ishemijsku encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

⁶ Vidjeti odjeljak "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.

⁷ Dugotrajni optički neuritis prijavljen je nakon stavljanja lijeka u promet. Vidjeti dio 4.4.

⁸ Vidjeti dio 4.4.

⁹ Uključuje dispneju i dispneju uslijed tjelesnog napora.

¹⁰ Uključuje ozljedu jetre izazvanu lijekom, toksični hepatitis, hepatocelularno oštećenje i hepatotoksičnost.

¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i edem usta.

Opis odabranih nuspojava

Oštećenja vida

Oštećenja vida s vorikonazolom bila su vrlo česta u kliničkim ispitivanjima (uključujući zamagljeni vid, fotofobiju, kloropsiju, kromatopsiju, sljepoću za boje, cijanopsiju, poremećaj oka, halo vid, noćnu sljepoću, oscilopsiju, fotopsiju, svjetlucajuću skotomu, smanjenje oštine vida, svjetlinu vida, ispade vidnog polja, skotome i ksantopsiju)

. Ova su oštećenja vida bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina ih se spontano povukla u roku od 60 minuta te nisu primijećeni klinički značajni dugoročni učinci na vid. Postoje dokazi o smanjenju intenziteta poremećaja vida kod primjene višekratnih doza vorikonazola.

Oštećenja vida uglavnom su bila blaga, rijetko su dovela do prekida primjene lijeka i nisu bila povezana s dugoročnim posljedicama. Moguće je da su oštećenja vida povezana s višim koncentracijama lijeka u plazmi i/ili višim dozama.

Mehanizam ovih reakcija nije poznat, iako je mjesto njihova učinka najvjerojatnije u mrežnici. U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje utjecaja vorikonazola na funkciju mrežnice, u kojem je vorikonazol uzrokovao smanjenje valnih amplituda elektoretinograma (ERG). ERG mjeri električne struje u mrežnici. Promjene na ERG-u nisu se pogoršavale tijekom 29 dana liječenja i u cijelosti su se povukle nakon prestanka primjene vorikonazola.

Nakon što je lijek stavljen u promet bile su prijavljene produljene nuspojave vida (vidjeti dio 4.4).

Dermatološke reakcije

Dermatološke su reakcije bile vrlo česte u bolesnika liječenih vorikonazolom u kliničkim ispitivanjima, u kojima

su bili bolesnici s teškim podležećim bolestima koji su istodobno primali velik broj lijekova. U većini slučajeva radilo se o blagim do umjereno teškim osipima. Bolesnici su tijekom primjene vorikonazola razvijali teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (manje često), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (rijetko) i multiformni eritem (rijetko) (vidjeti dio 4.4).

Ako se u bolesnika pojavi osip, mora ga se pomno pratiti te prekinuti primjenu vorikonazola u slučaju progresije lezija. Prijavljene su reakcije fotoosjetljivosti, poput efelida, lentiga i aktiničke keratoze, posebice tijekom dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljen je karcinom pločastih stanica na koži (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) u bolesnika koji su liječeni vorikonazolom kroz duži vremenski period, mehanizam djelovanja još nije utvrđen (vidjeti dio 4.4).

Testovi funkcije jetre

Ukupna incidencija porasta vrijednosti transaminaza $>3 \times \text{ULN}$ (ne znači nužno štetan događaj) u kliničkim ispitivanjima s vorikonazolom iznosila je 18,0 % (319/1768) za odrasle i 25,8 % (73/283) za pedijatrijske ispitanike koji su primili vorikonazol u kombiniranu terapijsko- profilaktičku svrhu. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre povezani s višim koncentracijama vorikonazola u plazmi i/ili višim dozama. Većina odstupanja vrijednosti pokazatelja funkcije jetre se tijekom liječenja normalizirala bez prilagodbe doze, ili nakon prilagodbe doze, uključujući i prekid terapije.

U bolesnika s drugim teškim podležećim bolestima liječenje vorikonazolom povezivalo se sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Tu se ubrajaju slučajevi žutice te hepatitisa i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom infuzije intravenskog oblika vorikonazola u zdravih ispitanika su nastupile anafilaktoidne reakcije, uključujući crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, vrućicu, znojenje, tahikardiju, stezanje u prsima, dispneju, nesvjesticu, mučninu, svrbež i osip. Simptomi su se pojavili odmah po započinjanju infuzije (vidjeti dio 4.4).

Profilaksa

U otvorenom, komparativnom, multicentričnom ispitivanju, u kojem su uspoređivani vorikonazol i itrakonazol kao primarna profilaksa u odraslih i u adolescentnih primatelja alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, bez prethodno dokazanih ili vjerojatnih invazivnih gljivičnih infekcija (IFI), trajni prekid liječenja vorikonazolom zbog nuspojava prijavljen je u 39,3% ispitanika u usporedbi s 39,6% ispitanika u skupini koja je primala itrakonazol. Jetrene nuspojave izazvane liječenjem rezultirale su trajnim prekidom ispitivanog lijeka u 50 ispitanika (21,4%) liječenih vorikonazolom i 18 ispitanika (7,1%) liječenih itrakonazolom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost vorikonazola ispitana je u 288 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina (169) te 12 do < 18 godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola također je ispitana u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi 2 do < 12 godina u programima milosrdne primjene lijeka. Općenito, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, u odnosu na odrasle bolesnike, kod pedijatrijskih je bolesnika u kliničkim ispitivanjima, kao nuspojava, zabilježen trend povećanja učestalosti povišenog enzima jetre (14,2% povećanih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3% kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća pojava kožnih reakcija (poglavito eritema) u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobivala vorikonazol u okviru programa primjene neregistriranog lijeka zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se nije mogla isključiti povezanost s vorikonazolom): reakcija fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povećanje vrijednosti bilirubina u krvi (1), porast vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1) i edem papile (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje

kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su 3 slučajna predoziranja. Svi slučajevi zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika koja su dobila do 5 puta veću intravensku dozu vorikonazola od preporučene. Prijavljena je jedna nuspojava, fotofobija, u trajanju od 10 minuta.

Nema poznatog antidota za vorikonazol.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom i klirens mu je 121 ml/min. Intravenski nosač, hidroksipropilbetadeks odstranjuje se hemodijalizom, a klirens mu iznosi $37,5 \pm 24$ ml/min. U slučaju predoziranja hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju vorikonazola i hidroksipropilbetadeksa iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02A C03

Mehanizam djelovanja

Vorikonazol je triazolski antimikotik. Primarni je način djelovanja vorikonazola inhibicija gljivičnim citokromom P450 posredovane demetilacije 14-alfa-lanosterola, što predstavlja ključni korak u biosintezi gljivičnog ergosterola. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola povezana je s posljedičnim nestajanjem ergosterola iz gljivične stanične membrane i može biti odgovorna za antimikotičku aktivnost vorikonazola. Vorikonazol je pokazao veću selektivnost za enzime gljivičnog citokroma P450 nego za različite enzimske sustave citokroma P450 u sisavaca.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U 10 ispitivanja s terapijskom primjenom lijeka medijan prosječnih plazmatskih koncentracija u pojedinačnih ispitanika u ispitivanjima bio je 2425 ng/ml (interkvartilni raspon od 1193 do 4380 ng/ml), dok je medijan maksimalnih plazmatskih koncentracija iznosio 3742 ng/ml (interkvartilni raspon od 2027 do 6302 ng/ml). Nije utvrđena pozitivna povezanost između srednje vrijednosti, maksimalne ili minimalne koncentracije vorikonazola u plazmi i djelotvornosti lijeka u terapijskim ispitivanjima, niti je ta povezanost istražena u ispitivanjima profilakse.

Farmakokinetičko-farmakodinamičke analize podataka iz kliničkih ispitivanja otkrile su pozitivnu povezanost između koncentracija vorikonazola u plazmi i poremećaja testova funkcije jetre kao i poremećaja vida. Prilagodbe doze nisu istražene u ispitivanjima profilakse.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vorikonazol pokazuje širok spektar antifungalne aktivnosti *in vitro*, sa snažnim djelovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) te fungicidnu aktivnost protiv svih ispitanih vrsta iz roda *Aspergillus*. Nadalje, vorikonazol *in vitro* pokazuje fungicidnu aktivnost na nove gljivične patogene, uključujući i rodove *Scedosporium* ili *Fusarium*, čija je susceptibilnost na postojeća antimikotička sredstva ograničena.

Klinička je djelotvornost, definirana kao djelomičan ili potpun odgovor, dokazana za vrste iz roda *Aspergillus* uključujući *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, vrste iz roda *Candida* uključujući *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* i za ograničen broj *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, vrste iz roda *Scedosporium* uključujući *S. apiospermum*, *S. prolificans* te vrste iz roda *Fusarium*.

Ostale liječene gljivične infekcije (često s djelomičnim ili potpunim odgovorom) obuhvaćaju izolirane slučajeve infekcija uzrokovanih vrstama iz roda *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, vrstama iz roda *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus*

neoformans, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, vrstama iz roda *Penicillium* uključujući *P.marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* i vrstama iz roda *Trichosporon*, uključujući *T. beigelii*.

Uočena je aktivnost *in vitro* protiv kliničkih izolata vrsta iz rodova *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris* i *Cladophialophora* te *Histoplasma capsulatum*, gdje je najveći broj sojeva bio inhibiran pri koncentracijama vorikonazola u rasponu od 0,05 do 2 µg/ml.

Dokazana je aktivnost *in vitro* protiv sljedećih patogena, no klinički značaj tog nalaza nije poznat: *Curvularia* i *Sporothrix* spp.

Granične vrijednosti

Prije primjene terapije mora se uzeti uzorke za mikokulturu i druga relevantna laboratorijska ispitivanja (serologija, histopatologija) kako bi se izoliralo i identificiralo uzročnike. S terapijom se može započeti prije nego budu poznati rezultati kultura i drugih laboratorijskih ispitivanja; međutim, kad ti rezultati budu poznati, antimikrobnu terapiju se mora uskladiti s dobivenim nalazima.

Vrste koje najčešće uzrokuju infekcije u ljudi uključuju *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, a uobičajene minimalne inhibicijske koncentracije (MIK; engl. Minimal Inhibitory Concentration) vorikonazola za sve navedene vrste iznose manje od 1 mg/l.

Međutim, aktivnost vorikonazola *in vitro* na vrste iz roda *Candida* nije ujednačena. Konkretno, kod *C. glabrata*, vrijednosti MIK-a vorikonazola za izolate rezistentne na flukonazol proporcionalno su veće od onih za izolate osjetljive na flukonazol. Stoga se svakako mora učiniti napor da se *Candida* identificira do razine vrste. Ako je dostupno ispitivanje susceptibilnosti na antimikotike, rezultati MIK-a mogu se interpretirati pomoću kriterija graničnih vrijednosti utvrđenih od strane Europskog odbora za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST; engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

EUCAST granične vrijednosti

Antifungalni lijek	Granična vrijednost MIK-a (mg/l)			Komentari za kategoriju I
	≤S (Osjetljivi)	>R (Rezistentni)	ATU	
Vrste iz roda <i>Candida</i>¹				4 mg/kg intravenski dva puta dnevno
<i>Candida albicans</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida dubliniensis</i> ²	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> ²	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	Nedovoljno podataka		-	
<i>Candida krusei</i>	Nedovoljno podataka		-	
<i>Candida guilliermondii</i> ³	Nedovoljno podataka		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Nedovoljno podataka		-	
Granične vrijednosti nevezane za vrstu za <i>Candidu</i> ⁴	Nedovoljno podataka		-	
Vrste iz roda <i>Aspergillus</i>⁵				-
<i>A. flavus</i> ⁶	Nedovoljno podataka		-	
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 ⁷	
<i>A. niger</i> ⁶	Nedovoljno podataka		-	
<i>A. terreus</i> ⁶	Nedovoljno podataka		-	
Granične vrijednosti nevezane za vrstu ⁸	Nedovoljno podataka		-	

¹ Kategorija I je uvedena za *Candidu* kako bi se potvrdilo da je povećana izloženost dobivena i.v. doziranjem dovoljna (potencijalno potvrđeno terapijskim praćenjem lijeka (TDM)). Nema dovoljno

podataka za odgovor na vorikonazol na infekcije uzrokovane Candida izolatima s višim MIK vrijednostima.

² Sojevi s MIK vrijednostima iznad granične vrijednosti S/I su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Testovi identifikacije i susceptibilnosti na antimikrobne lijekove se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti te se, ako se rezultati potvrde, izolat mora poslati u referentni laboratorij. Sve dok ne postoje dokazi o kliničkom odgovoru za potvrđene izolate s MIK vrijednostima iznad trenutno rezistentne granične vrijednosti, potrebno ih je prijaviti rezistentnim. Klinički odgovor od 76% postignut je kod infekcija uzrokovanih dolje navedenim vrstama kada su MIK vrijednosti bile niže ili jednake epidemiološkoj granici. Stoga se populacije divljih vrsta *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* smatraju osjetljivim.

³ Epidemiološke granice (ECOFFs, eng. *epidemiological cut-off values*) su općenito više za ove vrste nego za *C. albicans*.

⁴ Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju podataka o farmakokinetičko/farmakodinamičkom odnosu (PK/PD) i neovisne su o distribuciji MIK vrijednosti na specifičnim vrstama Candida. One se koriste samo za organizme koji nemaju određene granične vrijednosti.

⁵ Preporučuje se praćenje najnižih koncentracija azola u bolesnika koji se liječe od gljivičnih infekcija.

⁶ Epidemiološke granice za ove vrste općenito su više za dvostruko razrijeđenje nego za *A. fumigatus*.

⁷ Izvijestiti kao R sa sljedećim komentarom: "U nekim kliničkim situacijama (neinvazivni oblici infekcija) može se koristiti vorikonazol pod uvjetom da se osigura dovoljna izloženost".

⁸ Granične vrijednosti nevezane za vrstu nisu određene.

Kliničko iskustvo

Pozitivan ishod u ovom je odjeljku definiran kao potpun ili djelomičan odgovor.

Infekcije uzročnikom *Aspergillus* – djelotvornost u bolesnika s aspergilozom s lošom prognozom

Vorikonazol je pokazao *in vitro* fungicidnu aktivnost na vrste iz roda *Aspergillus*. Prednost vorikonazola s obzirom na djelotvornost i preživljenje, u odnosu na konvencionalni amfotericin B, u primarnom liječenju akutne invazivne aspergiloze dokazana je u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju s 277 imunokompromitiranih bolesnika liječenih tijekom 12 tjedana. Vorikonazol se primjenjivao intravenski, počevši s udarnom dozom od 6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata i nastavljajući dozom održavanja od 4 mg/kg svakih 12 sati tijekom najmanje 7 dana. Nakon toga se moglo prijeći na peroralni oblik terapije u dozi od 200 mg svakih 12 sati. Medijan trajanja intravenske terapije vorikonazolom bio je 10 dana (raspon 2-85 dana). Nakon intravenske terapije vorikonazolom, medijan trajanja peroralne terapije vorikonazolom iznosio je 76 dana (raspon 2-232 dana).

Zadovoljavajući opći odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje svih simptoma, znakova bolesti kao i rendgenskih/bronhoskopskih poremećaja prisutnih na početku liječenja) uočen je u 53% bolesnika liječenih vorikonazolom u usporedbi s 31% bolesnika liječenih usporednim lijekom. Udio 84-dnevne stope preživljavanja je kod primjene vorikonazola bio statistički značajno veći od onog kod primjene usporednog lijeka, a pokazala se i klinički i statistički značajna prednost vorikonazola s obzirom na vrijeme do nastupa smrti i vrijeme do prekida terapije zbog toksičnih učinaka lijeka.

Ovo je ispitivanje potvrdilo rezultate ranijeg prospektivnog ispitivanja, u kojem je zabilježen pozitivan ishod u ispitanika s faktorima rizika za lošu prognozu, uključujući reakciju presatka protiv primatelja, te osobito cerebralne infekcije (obično povezane s gotovo 100%-tnom smrtnošću).

U ispitivanja su bili uključeni bolesnici s aspergilozom mozga, sinusa, pluća ili diseminiranom aspergilozom kojima je transplantirana koštana srž ili solidni organi, ili su bolovali od hematoloških malignih bolesti, raka i AIDS-a.

Kandidemija u bolesnika koji nemaju neutropeniju

Djelotvornost vorikonazola u odnosu na primjenu režima liječenja amfotericinom B nakon kojeg se davao flukonazol u primarnom liječenju kandidemije dokazana je u otvorenom, komparativnom ispitivanju. U ispitivanje je bilo uključeno tristo sedamdeset bolesnika (starijih od 12 godina) s dokazanom kandidemijom no bez neutropenije, od kojih je njih 248 liječeno vorikonazolom. Devet ispitanika iz skupine liječene vorikonazolom i 5 iz skupine liječene amfotericinom B pa potom flukonazolom, imali su i mikološki

dokazanu infekciju dubokih tkiva. Bolesnici sa zatajenjem bubrega nisu bili uključeni u ispitivanje. Medijan trajanja liječenja u obje je liječene skupine iznosio 15 dana. U primarnoj je analizi, a prema kriterijima Povjerenstva za analizu rezultata (DRC; engl. *Data Review Committee*) koje nije znalo koji su lijek ispitanici uzimali, pozitivan odgovor definiran kao povlačenje/poboljšanje svih kliničkih znakova i simptoma infekcije uz eradikaciju kandidate iz krvi i inficiranih dubokih tkiva 12 tjedana nakon kraja terapije. Bolesnici u kojih nije učinjena procjena 12 tjedana po završetku liječenja ubrojani su među one koji nisu odgovorili na liječenje. U toj je analizi pozitivan odgovor na liječenje utvrđen u 41% bolesnika u obje liječene skupine.

U sekundarnoj analizi u kojoj su korištene ocjene DRC-a u posljednjoj dostupnoj vremenskoj točki (završetak liječenja, odnosno 2, 6 ili 12 tjedana po završetku liječenja), udio pozitivne stope odgovora u skupini liječenoj vorikonazolom iznosio je 65%, a u skupini liječenoj amfotericinom B pa potom flukonazolom 71%.

Procjena ispitivača o uspješnosti liječenja u svakoj od navedenih vremenskih točaka prikazana je u sljedećoj tablici:

<i>Vremenska točka</i>	<i>Vorikonazol (N=248)</i>	<i>Amfotericin B → flukonazol (N=122)</i>
<i>Završetak liječenja</i>	<i>178 (72%)</i>	<i>88 (72%)</i>
<i>2 tjedna po završetku liječenja</i>	<i>125 (50%)</i>	<i>62 (51%)</i>
<i>6 tjedana po završetku liječenja</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>55 (45%)</i>
<i>12 tjedana po završetku liječenja</i>	<i>104 (42%)</i>	<i>51 (42%)</i>

Ozbiljne refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika s ozbiljnim refraktornim sistemskim infekcijama čiji je uzročnik bila *Candida* (uključujući kandidemiju, diseminiranu i druge oblike invazivne kandidijaze), u kojih prethodno liječenje drugim antimikoticima, posebice flukonazolom, nije bilo učinkovito. Pozitivan odgovor postignut je u 24 bolesnika (u 15 potpun, a u 9 djelomičan). Kod infekcija uzrokovanih vrstama rezistentnima na flukonazol koje nisu vrste *albicans*, pozitivan je odgovor zabilježen u 3/3 slučaja za *C. krusei* (potpun odgovor) i u 6/8 slučajeva za *C. glabrata* (5 potpunih, 1 djelomičan odgovor). Podaci o kliničkoj djelotvornosti bili su potkrijepljeni ograničenim podacima o susceptibilnosti.

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*

Vorikonazol se pokazao učinkovitim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljivica:

Scedosporium spp.: Pozitivan odgovor na terapiju vorikonazolom postignut je u 16 (6 potpunih, 10 djelomičnih odgovora) od 28 bolesnika s infekcijom uzročnikom *S. apiospermum* te u 2 (oba djelomična odgovora) od 7 bolesnika s infekcijom uzročnikom *S. prolificans*. Uz to, pozitivan odgovor je zabilježen i u 1 od 3 bolesnika s infekcijama uzrokovanim s više uzročnika, uključujući i *Scedosporium spp.*

Fusarium spp.: Sedam od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom uspješno je odgovorilo na terapiju (3 potpuna, 4 djelomična odgovora). Od 7 navedenih bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1 sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu s više uzročnika, a u 2 od njih je ishod liječenja bio uspješan.

U većine bolesnika liječenih vorikonazolom zbog spomenutih rijetkih infekcija prethodna terapija drugim antimikoticima nije bilo uspješna ili ju nisu podnosili.

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – djelotvornost u primatelja transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT; engl. *Hematopoietic Stem Cell Transplant*) bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije (IFI; engl. *Invasive Fungal Infection*)

Vorikonazol je uspoređen s itraconazolom kao primarna profilaksa u otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih i adolescentnih primatelja alogene HSCT bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije. Uspjeh je definiran kao sposobnost nastavljanja profilakse ispitivanim lijekom 100 dana nakon HSCT-a (bez prekida > 14 dana), a preživljavanje bez dokazane ili

vjerojatne invazivne gljivične infekcije 180 dana nakon HSCT-a. Skupina modificirane ITT populacije (MITT; engl. *Modified Intent-To-Treat*) uključivala je 465 primatelja alogene HSCT, a 45% bolesnika imalo je akutnu mijeloičnu leukemiju (AML).

Od svih bolesnika, 58% podvrgnuto je mijeloablativnom postupku. Profilaksa ispitivanim lijekom započeta je neposredno nakon HSCT-a: 224 primilo je vorikonazol, a 241 primilo je itrakonazol. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom bio je 96 dana za vorikonazol i 68 dana za itrakonazol u skupini MITT.

Stope uspjeha i drugi sekundarni ishodi prikazani su u donjoj tablici:

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti (CI)	P- vrijednost
Uspjeh na dan 180*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Uspjeh na dan 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Dovršeno najmanje 100 dana profilakse ispitivanim lijekom	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Preživljavanje do 180. dana	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do tijekom uzimanja ispitivanog lijeka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* Primarni ishod ispitivanja

** Razlika u udjelima, 95%-tni interval pouzdanosti i p-vrijednosti dobiveni nakon prilagodbe za randomizaciju

U donjoj tablici prikazano je poboljšanje u stopi invazivne gljivične infekcije (IFI) do dana 180 i primarni ishod ispitivanja, što predstavlja uspjeh na dan 180, za bolesnike s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), odnosno u kojih je izvršen mijeloablativni postupak:

Akutna mijeloična leukemija (AML)

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti (CI)
Poboljšanje kod invazivne gljivične infekcije – dan 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Uspjeh na dan 180*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* Primarni ishod ispitivanja

** Uz primjenu tolerancije od 5%, dokazana je neinferiornost

***Razlika u udjelima, 95%-tni CI (interval pouzdanosti) dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

Mijeloablativni postupci liječenja

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti (CI)
Poboljšanje kod invazivne gljivične infekcije – dan 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **

Uspjeh na 180. dan*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)*
---------------------	------------	------------	----------------------

* Primarni ishod ispitivanja

** Uz primjenu tolerancije od 5%, dokazana je neinferiornost

*** Razlika u udjelima, 95%-tni CI (interval pouzdanosti) dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

Sekundarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – djelotvornost u primatelja HSCT s prethodnom dokazanom ili vjerojatnom invazivnom gljivičnom infekcijom

Vorikonazol je ispitan kao sekundarna profilaksa u otvorenom, neusporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih primatelja alogene HSCT s prethodnom dokazanom ili vjerojatnom invazivnom gljivičnom infekcijom. Primarni ishod bila je stopa pojavnosti dokazane i vjerojatne invazivne gljivične infekcije tijekom prve godine nakon HSCT-a. Skupina MITT obuhvaćala je 40 bolesnika s prethodnom invazivnom gljivičnom infekcijom, uključujući 31 s aspergilozom, 5 s kandidijazom i 4 s drugom invazivnom gljivičnom infekcijom. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom bio je 95,5 dana u skupini MITT.

Dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije nastale su u 7,5% (3/40) bolesnika tijekom prve godine nakon HSCT-a, uključujući jednu kandidemiju, jednu infekciju gljivicom *Scedosporium prolificans* (kako relapse tako i prethodne invazivne gljivične infekcije) te jednu zigomikozu. Stopa preživljavanja na dan 180 bila je 80,0% (32/40), a u 1. godini bila je 70,0% (28/40).

Trajanje liječenja

U kliničkim je ispitivanjima 705 bolesnika primalo je terapiju vorikonazolom dulje od 12 tjedana, a 164 bolesnika dulje od 6 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Vorikonazolom je liječeno 53 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <18 godina u dva prospektivna, otvorena, nekomparativna, multicentrična klinička ispitivanja. Jedno je ispitivanje uključivalo 31 bolesnika s mogućom, dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom (IA), od čega je 14 bolesnika imalo dokazanu ili vjerojatnu IA i bilo je uključeno u analize djelotvornosti MITT. Drugo je ispitivanje uključivalo 22 bolesnika s invazivnom kandidijazom, uključujući kandidemiju (ICC) i ezofagalnu kandidijazu (EC) koje zahtijevaju primarno liječenje ili postupke spašavanja života bolesnika, od kojih je 17 uključeno u analize djelotvornosti MITT. Kod bolesnika s IA-om ukupne stope globalne reakcije nakon 6 tjedana bile su 64,3% (9/14), stopa globalne reakcije bila je 40% (2/5) za bolesnike u dobi od 2 do <12 godina i 77,8% (7/9) kod bolesnika u dobi od 12 do <18 godina. Kod bolesnika s ICC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 85,7% (6/7), a za bolesnike s EC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 70% (7/10). Ukupna stopa reakcije (ICC i EC zajedno) bila je 88,9% (8/9) za bolesnike u dobi od 2 do <12 godina i 62,5% (5/8) za bolesnike u dobi od 12 do <18 godina.

Klinička ispitivanja u kojima je ispitan QTc interval

Placebom kontrolirano, randomizirano, ukrižano (crossover) ispitivanje s jednom dozom, u kojem je praćen učinak na QTc interval u zdravih ispitanika, provedeno je s 3 različite peroralne doze vorikonazola i ketokonazolom. Placebo korigirana srednja vrijednost maksimalnog produljenja QTc intervala u odnosu na početne vrijednosti, iznosila je 5,1 ms kod primjene doze vorikonazola od 800 mg, 4,8 ms kod doze od 1200 mg te 8,2 ms kod doze od 1600 mg, dok je kod primjene ketokonazola u dozi od 800 mg produljenje iznosilo 7,0 ms. Niti u jednog ispitanika iz bilo koje skupine se QTc interval nije produljio za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost. Niti u jednog ispitanika nije primijećeno produljenje intervala preko potencijalno klinički značajnog praga od 500 ms.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička obilježja

Određena su farmakokinetička svojstva vorikonazola u zdravih ispitanika, u posebnim populacijskim skupinama te u bolesnika. Tijekom 14-dnevne peroralne primjene vorikonazola u dozi od 200 ili 300 mg dvaput na dan u bolesnika s rizikom od aspergiloze (uglavnom bolesnika s malignim neoplazmama limfatičkog ili hematopoetskog tkiva) opažena farmakokinetička svojstva brze i stabilne apsorpcije, akumulacije i nelinearna farmakokinetika, odgovarala su onima opaženima u zdravih ispitanika.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_{τ}) za 2,5 puta. Peroralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike lakše od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost vorikonazolu kao kod intravenske primjene doze od 3 mg/kg.

Peroralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike lakše od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost kao kod intravenske primjene doze od 4 mg/kg. Kada se primjenjuju preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže postižu se već tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

Dugotrajna sigurnost hidroksipropilbetadeksa u ljudi ograničena je na 21 dan (250 mg/kg/dan).

Apsorpcija

Vorikonazol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene, a vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) dostižu se 1-2 sata nakon primjene. Procjenjuje se da apsolutna bioraspoloživost vorikonazola nakon peroralne primjene iznosi oko 96%. Nakon višekratnih doza vorikonazola s punomasnim obrocima C_{max} se smanjuje za 34%, a AUC_{τ} za 24%. Na apsorpciju vorikonazola ne utječu promjene želučanog pH.

Distribucija

Volumen distribucije vorikonazola u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 4,6 l/kg, što ukazuje na opsežnu raspodjelu u tkiva. Procjenjuje se da se na proteine plazme veže u omjeru od 58%.

U svim uzorcima cerebrospinalnog likvora osmero bolesnika iz programa primjene neregistriranog lijeka utvrđene su mjerljive koncentracije vorikonazola.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se vorikonazol metabolizira pomoću jetrenih izoenzima citokroma P450, te CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

Ispitivanja *in vivo* ukazuju na značajnu ulogu enzima CYP2C19 u metabolizmu vorikonazola. Ovaj enzim iskazuje genetski polimorfizam. Primjerice, može se očekivati da će 15-20% azijske populacije biti spori metabolizatori. Među pripadnicima bijele i crne rase prevalencija sporih metabolizatora iznosi 3-5%. Ispitivanja provedena u zdravih bijelaca i Japanaca pokazala su da spori metabolizatori imaju prosječno 4 puta veću izloženost vorikonazolu (AUC_{τ}) nego odgovarajući im homozigotni brzi metabolizatori. Ispitanici koji su heterozigotni brzi metabolizatori izloženi su vorikonazolu u prosjeku dvostruko više nego odgovarajući im homozigotni brzi metabolizatori.

Glavni metabolit vorikonazola je N-oksid, koji čini 72% radioaktivno obilježenih metabolita koji cirkuliraju u plazmi. Ovaj metabolit ima minimalno antimikotičko djelovanje i kao takav ne pridonosi ukupnoj djelotvornosti vorikonazola.

Eliminacija

Vorikonazol se eliminira putem jetrenog metabolizma, a svega 2% doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku.

Nakon primjene doze radioaktivno obilježenog vorikonazola približno se 80% radioaktivnosti pronađe u mokraći nakon višekratnog intravenskog doziranja, a 83% u mokraći nakon višekratnog peroralnog doziranja. Većina (> 94%) ukupne radioaktivnosti izluči se tijekom prvih 96 sati i nakon peroralnog i nakon intravenskog doziranja.

Terminalni poluvijek vorikonazola ovisan je o dozi i iznosi približno 6 sati pri dozi od 200 mg (peroralno). Zbog nelinearne farmakokinetike terminalni poluvijek nije koristan pretkazatelj nakupljanja ili eliminacije vorikonazola.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol

U ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih mladih žena bio 83% veći, a AUC_{τ} 113% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_{τ} između zdravih starijih muškaraca i žena (≥ 65 godina).

U kliničkom programu doze se nisu prilagođavale s obzirom na spol. Sigurnosni profil i koncentracije u plazmi zabilježene u muških i ženskih bolesnika bili su podjednaki. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

Starije osobe

U ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih starijih muškaraca (≥ 65 godina) bio je 61% veći, a AUC_{τ} 86% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_{τ} između zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

U ispitivanjima s terapijskom primjenom lijeka doze se nisu prilagođavale s obzirom na dob. Uočena je povezanost koncentracije u plazmi i dobi. Sigurnosni je profil vorikonazola podjednak u mladih i starijih bolesnika te stoga nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze u djece i adolescenata temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescentnih bolesnika u dobi 12 do < 17 godina. Primjena višekratnih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dvaput na dan te višekratnih peroralnih doza (koristeći prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg i 6 mg/kg te 200 mg dvaput na dan ocijenjena je u 3 pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u adolescenata ocijenjena je primjena intravenske udarne doze od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, nakon čega je uslijedila intravenska doza od 4 mg/kg dvaput na dan i peroralna primjena tableta od 300 mg dvaput na dan. U usporedbi s odraslima, u pedijatrijskih je bolesnika zabilježena veća varijabilnost između ispitanika.

Usporedba farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji pokazala je da je predviđena ukupna izloženost (AUC_{τ}) u djece nakon intravenske primjene udarne doze od 9 mg/kg bila usporediva s onom u odraslih nakon intravenske primjene udarne doze od 6 mg/kg. Predviđena ukupna izloženost u djece nakon intravenske primjene doze održavanja od 4 mg/kg i 8 mg/kg dvaput na dan bila je usporediva s onom u odraslih nakon intravenske primjene 3 mg/kg odnosno 4 mg/kg dvaput na dan. Predviđena ukupna izloženost u djece nakon primjene peroralne doze održavanja od 9 mg/kg (najviše 350 mg) dvaput na dan bila je usporediva s onom u odraslih nakon primjene doze od 200 mg dvaput na dan. Primjenom intravenske doze od 8 mg/kg omogućuje se približno dvostruko veća izloženost vorikonazolu u odnosu na peroralnu dozu od 9 mg/kg.

Viša intravenska doza održavanja u djece u odnosu na odrasle odražava veći kapacitet eliminacije lijeka u pedijatrijskih bolesnika zbog većeg omjera između jetrene mase i tjelesne mase. Međutim, bioraspoloživost nakon peroralne primjene može biti ograničena u pedijatrijskih bolesnika s lošom apsorpcijom i vrlo malom tjelesnom težinom za njihovu dob. U tom se slučaju preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu u većine adolescenatnih bolesnika bila je usporediva s onom u odraslih koji su primali isti režim doziranja. Međutim, opažena je niža izloženost vorikonazolu u nekih mlađih adolescenata male tjelesne težine u odnosu na odrasle. Ti ispitanici vjerojatno mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego adolescentima/odraslima. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, adolescenti u dobi od 12-14 godina koji teže manje od 50 kg moraju primiti doze za djecu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

U ispitivanju s jednom peroralnom dozom (200 mg) u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i blagim (klirens kreatinina 41-60 ml/min) do teškim (klirens kreatinina < 20 ml/min) oštećenjem bubrega, na farmakokinetiku vorikonazola nije značajno utjecalo oštećenje bubrega. Vezanje vorikonazola za proteine u plazmi bilo je slično u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega. Vidi preporuke za doziranje i praćenje u dijelovima 4.2 i 4.4.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, farmakokinetički profil hidroksipropilbetadeksa, sastojak Vorikonazol Fresenius Kabi, ima kratak poluvijek od 1 do 2 sata i ne pokazuje nakupljanje nakon uzastopnih dnevnih doza. U zdravih ispitanika i bolesnika s blagom do teškom insuficijencijom bubrega, veći dio (> 85%) doze hidroksipropilbetadeksa od 8g eliminira se mokraćom. U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, vrijednosti poluvijeka povećane su u odnosu na normalne vrijednosti za oko dva, četiri odnosno šest puta. U ovih bolesnika, uzastopne infuzije mogu rezultirati nakupljanjem hidroksipropilbetadeksa do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Hidroksipropilbetadeks uklanja se hemodijalizom, s klirensom od $37,5 \pm 24$ ml/min.

Oštećenje jetre

Nakon primjene jedne peroralne doze (200 mg) AUC je bio 233% veći u ispitanika s blagom do umjereno teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na vezivanje vorikonazola za proteine.

U ispitivanju primjene višekratnih peroralnih doza AUC_T je bio podjednak u ispitanika s umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij B) koji su dobivali dozu održavanja od 100 mg dvaput na dan i u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom koji su primali dozu od 200 mg dvaput na dan. Nema podataka o farmakokinetici u bolesnika s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.).

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza vorikonazola pokazala su da je jetra ciljani organ. Kao i kod drugih antimikotika, hepatotoksičnost je zabilježena pri razinama izloženosti u plazmi koje su podjednake onima koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi. U štakora, miševa i pasa vorikonazol je također izazvao minimalne promjene nadbubrežne žlijezde. Standardna ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti odnosno kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

U ispitivanjima reprodukcije, vorikonazol se pokazao teratogenim u štakora te embriotoksičnim u kunića, pri sustavnoj izloženosti jednakoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, pri nižim razinama izloženosti od onih koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi, vorikonazol je produljio gestacijski period i trajanje okota, uz otežan okot koji je za posljedicu imao veći mortalitet majki i manje perinatalno preživljenje mladunčadi. Ovi učinci na okot vjerojatno su posredovani mehanizmima specifičnima za pojedinu vrstu koji uključuju smanjenje razina estradiola i odgovaraju učincima ostalih azolskih antimikotika. Primjena vorikonazola nije uzrokovala poremećaje plodnosti u mužjaka ili ženki štakora pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilbetadeks

L-arginin

kloridna kiselina (za podešavanje pH)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji ili kanili. Kada se dovrši infuzija lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg, ista se linija može upotrijebiti za primjenu drugih intravenskih lijekova.

Krvni pripravci i kratkotrajna infuzija koncentriranih otopina elektrolita: Poremećaje elektrolita poput hipokalemije, hipomagnezije i hipokalcemije se mora korigirati prije započinjanja terapije vorikonazolom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.). Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg se ne smije primjenjivati istodobno s bilo

kojim krvnim pripravkom ili kratkotrajnom infuzijom koncentriranih otopina elektrolita, čak ni ako se koriste dvije odvojene infuzijske linije.

Potpuna parenteralna prehrana: Infuzija pripravka potpune parenteralne prehrane (TPN; engl. *Total Parenteral Nutrition*) ne mora se prekidati ako se istodobno primjenjuje Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg, ali je treba davati u zasebnoj infuzijskoj liniji. Ako se primjenjuju putem višelumenskog katetera, za pripravak potpune parenteralne prehrane i za Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg moraju se koristiti različiti ulazi. Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijevog bikarbonata za infuziju od 4,2%. Kompatibilnost s drugim koncentracijama nije poznata.

Lijek se ne smije miješati s drugim medicinskim proizvodima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene rekonstituiranog proizvoda dokazana je tijekom 24 sata na 2 °C do 8 °C.

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene razrijeđenog proizvoda dokazana je tijekom 7 dana na 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije ili razrjeđenja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene na odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku), osim ako rekonstitucija i otapanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica: ovaj lijek ne zahtjeva nikakve posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucija i razrjeđenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 x 25 ml bočica od prozirnog stakla tipa I s čepom od brombutilne gume i aluminijskom kapičicom s plavim plastičnim zatvaračem.

20 x 25 ml bočica od prozirnog stakla tipa I s čepom od brombutilne gume i aluminijskom kapičicom s plavim plastičnim zatvaračem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bilo koji neiskorišteni lijek ili otpadni materijal se mora zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prašak se rekonstituira ili s 19 ml vode za injekcije ili s 19 ml 9 mg/ml (0,9%) otopine natrijevog klorida za infuziju kako bi se dobio iskoristivi volumen od 20 ml bistrog koncentrata koji sadrži 10 mg/ml vorikonazola. Bacite bočicu lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg ako vakuum ne povuče otapalo u bočicu. Preporučuje se uporaba standardne (neautomatizirane) štrcaljke od 20 ml, kako bi se osiguralo odmjeravanje točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ili (9 mg/ml [0.9 %]) otopine natrijevog klorida za infuziju. Lijek je samo za jednokratnu upotrebu i svu neupotrijebljenu otopinu se mora baciti. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Kod primjene se potreban volumen rekonstituiranog koncentrata dodaje u jednu od preporučenih kompatibilnih infuzijskih otopina (detalji u donjoj tablici), kako bi se dobila konačna otopina vorikonazola koja sadrži 0,5 – 5 mg/ml.

Potreban volumen koncentrata lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg od 10 mg/ml

Volumen koncentrata lijeka Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg (10 mg/ml)
--

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

Rekonstituirana otopina može se razrijediti sa:

otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%)
složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju
5% otopinom glukoze za intravensku infuziju
0,45% otopinom natrijevog klorida za intravensku infuziju

Nije poznata kompatibilnost vorikonazola s drugim otapalima, osim onih navedenih u dijelu 6.2.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a, 10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-004683415

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24.09.2015./ 15.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.04.2024.