

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vorikonazol Pliva 200 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Nakon rekonstitucije, jedan ml sadržava 10 mg vorikonazola. Rekonstituiranu je otopinu prije primjene potrebno dodatno razrijediti.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 2500 mg hidroksipropilbetadeksa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Liječenje invazivne aspergiloze.

Liječenje kandidemije u bolesnika bez neutropenije.

Liječenje teških invazivnih infekcija uzrokovanih kandidom (uključujući *C. krusei*) rezistentnom na flukonazol.

Liječenje teške gljivične infekcije uzrokovane vrstama iz roda *Scedosporium* i *Fusarium*.

Vorikonazol je namijenjen prvenstveno bolesnicima s progresivnim, moguće i po život opasnim infekcijama.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija kod visokorizičnih alogeničnih primatelja hematopoetskih matičnih stanica (HSCT) .

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka i tijekom same terapije vorikonazolom potrebno je pratiti i prema potrebi korigirati elektrolitske poremećaje kao što su hipokalemija, hipomagnezemija i hipokalcemija (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se primjenjivati infuziju lijeka Vorikonazol Pliva brzinom do najviše 3 mg/kg na sat u trajanju od 1 do 3 sata.

Vorikonazol je također dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg i 200 mg. Na tržištu su dostupni i ostali farmaceutski oblici vorikonazola, poput praška za oralnu suspenziju.

Liječenje

Odrasli

Liječenje mora započeti navedenim režimom udarnih doza, bilo intravenskom bilo oralnom primjenom vorikonazola, kako bi koncentracija lijeka u plazmi već prvi dan dosegla vrijednosti približne onima u stanju dinamičke ravnoteže. S obzirom na visoku bioraspoloživost lijeka nakon njegove oralne primjene (96%; vidjeti dio 5.2), moguć je jednostavan prelazak s intravenske na oralnu primjenu i obrnuto, kada je to klinički indicirano.

Detaljne upute o preporučenim režimima doziranja dane su u sljedećoj tablici:

	Intravenska primjena	Oralna primjena	
		Bolesnici s 40 kg i više*	Bolesnici s manje od 40 kg*
Udarne 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 dva puta na dan	200 mg dva puta na dan	100 mg dva puta na dan

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

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće, ovisno o kliničkom i mikološkom odgovoru bolesnika. Dugotrajno liječenje vorikonazolom dulje od 180 dana (6 mjeseci) zahtjeva pažljivu procjenu odnosa koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Klinički podaci za utvrđivanje sigurnosti intravenski primijenjenog hidroksipropilbetadeksa kod dugotrajnog liječenja su ograničeni (vidjeti dio 5.2)

Prilagodba doze (odrasli)

Ako bolesnici ne podnose terapiju intravenski primijenjenim lijekom u dozi od 4 mg/kg dva puta na dan, dozu je potrebno smanjiti na 3 mg/kg dva puta na dan.

Pri oralnoj primjeni, ako je odgovor bolesnika na liječenje nedostatan, doza održavanja može se povećati na 300 mg dva puta na dan. Za bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg oralna se doza može povećati na 150 mg dva puta na dan.

Ako bolesnik ne podnosi liječenje većom dozom, potrebno je oralnu dozu održavanja smanjivati postupno po 50 mg do doze od 200 mg dva puta na dan (ili do 100 mg dva puta na dan za bolesnike s manje od 40 kg).

Za primjenu u profilaksi, vidi nastavak.

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

Vorikonazol je potrebno dozirati mlađim adolescentima kao i djeci jer je metabolizam vorikonazola u mlađih adolescenata sličniji onom u djece nego u odraslih.

Preporučuje se sljedeći režim doziranja:

	Intravenska primjena	Oralna primjena
Udarne 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 (najviša doza od 350 mg dvaput na dan)

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

Preporučuje se započeti liječenje intravenskim režimom, dok je oralni režim potrebno razmotriti samo nakon što nastupi značajno kliničko poboljšanje. Potrebno je naglasiti da će intravenska doza od 8 mg/kg dovesti do približno dvostruko veće izloženosti vorikonazolu nego oralna doza od 9 mg/kg.

Ostali adolescenti (u dobi od 12 do 14 godina i tjelesne težine ≥ 50 kg; 15 do 17 godina bez obzira na tjelesnu težinu)

Vorikonazol se dozira kao i u odraslih bolesnika.

Prilagodba doze (Djeca (u dobi od 2 do <12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (u dobi od 12 do 14 godina i tjelesne težine < 50 kg))

Ako je odgovor bolesnika na liječenje nedostatan, intravenska doza može se postupno povećavati za 1 mg/kg. Ako bolesnik ne podnosi liječenje, intravenska doza može se postupno smanjivati za 1 mg/kg.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <12 godina s insuficijencijom jetre ili bubrega nije ispitana (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Profilaksa u odraslih i djece

Profilaksu je potrebno započeti na dan transplantacije i može se primjenjivati do 100 dana. Profilaksa treba biti što je moguće kraća, ovisno o riziku za razvoj invazivne gljivične infekcije definirano neutropenijom ili imunosupresijom. Moguć je nastavak samo do 180 dana nakon transplantacije u slučaju nastavka imunosupresije ili bolesti presatka protiv primaoca (engl. *graft versus host disease-GvHD*) (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu je isti kao i za liječenje u odgovarajućim dobnim skupinama. Vidjeti tablicu iznad.

Trajanje profilakse

Klinička ispitivanja sigurnosti i djelotvornost vorikonazola primjenjivanog dulje od 180 dana nisu provedena na prikladan način.

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

Sljedeće upute odnose se na liječenje i na profilaksu

Prilagodba doze

Za profilaksu se ne preporučuje prilagodba doze u slučaju nedostatka djelotvornosti ili pojave nuspojava uzrokovanih liječenjem. U tim se slučajevima treba razmotriti prekid liječenja vorikonazolom i primjena alternativnih antimikotika (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Prilagodba doze kod istovremenog liječenja

Rifabutin i fenitoin mogu se primjenjivati istovremeno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg / kg intravenski dva puta na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Efavirenz se može primjenjivati istovremeno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg svakih 12 sati, a efavirenz smanji za 50 %, odnosno 300 mg jednom dnevno. Po završetku liječenja vorikonazolom, dozu efavirensa potrebno je vratiti na početnu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) dolazi do nakupljanja pomoćne tvari hidroksipropilbetadeksa. Ti bolesnici trebaju uzimati vorikonazol oralno, osim ako procjena odnosa rizika i koristi u bolesnika ne opravda intravensku primjenu vorikonazola. Razine kreatinina u serumu potrebno je pažljivo pratiti u tih bolesnika i ako dođe do njihova porasta, potrebno je razmotriti prelazak na oralnu primjenu vorikonazola (vidjeti dio 5.2).

Vorikonazol se može ukloniti hemodijalizom, uz klirens od 121 ml/min. Postupkom hemodijalize u trajanju od 4 sata ne uklanja se dovoljna količina lijeka koja bi iziskivala prilagođavanje doze.

Pomoćna tvar hidroksipropilbetadeks uklanja se hemodijalizom uz klirens od $37,5 \pm 24$ ml/min.

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagom do umjereno izraženom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) preporučeno je započeti liječenje uobičajenom udarnom dozom vorikonazola, a dozu održavanja smanjiti na polovicu (vidjeti dio 5.2).

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

Postoje tek ograničeni podaci o sigurnosti primjene vorikonazola u bolesnika s poremećenim vrijednostima testova jetrene funkcije (aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), alkalna fosfataza (AF) ili ukupni bilirubin >5 puta od gornje granice raspona referentnih vrijednosti).

Vorikonazol je povezan s povišenjem vrijednosti testova jetrene funkcije kao i s kliničkim znakovima oštećenja jetre, kao što je npr. žutica, pa se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre smije primjenjivati samo onda kada korist od njegove primjene nadilazi mogući rizik. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre kako bi se uočila eventualna toksičnost lijeka (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola u djece mlađe od 2 godine nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Postoje tek ograničeni klinički podaci za utvrđivanje sigurnosti intravenski primijenjenog hidroksipropilbetadeksa u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Vorikonazol Pliva 200 mg prašak za otopinu za infuziju potrebno je pripremiti i razrijediti (vidjeti dio 6.6) prije nego što se primijeni intravenskom infuzijom. Nije namijenjen primijeni bolus injekcijom.

4.3 Kontraindikacije

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

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

Istovremena primjena s rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i gospinom travom jer navedeni lijekovi mogu značajno sniziti koncentraciju vorikonazola u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena vorikonazola u uobičajenoj dozi s efavirenzom u dozi od 400 mg ili više jednom dnevno je kontraindicirana jer efavirenz primijenjen u tim dozama značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi zdravih ispitanika. Vorikonazol također značajno povećava koncentraciju efavirenta u plazmi (vidjeti dio 4.5, za manje doze vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena s visokom dozom ritonavira u visokoj dozi (400 mg i više dva puta 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).

Istovremena primjena s alkaloidima ražene glavice (ergotamin, dihidroergotamin), koji su također supstrati enzima CYP3A4, jer porast njihove koncentracije u plazmi može dovesti do ergotizma (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena sa sirolimusom jer vorikonazol može značajno povećati koncentraciju sirolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena vorikonazola s naloksegolom, supstratom CYP3A4, jer povećane koncentracije naloksegola u plazmi mogu potaknuti pojavu simptoma ustezanja opioida (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 vorikonazola bolesnicima preosjetljivim na ostale azole (vidjeti također dio 4.8)

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja intravenski primijenjenim lijekom ne bi trebalo biti dulje od 6 mjeseci (vidjeti dio 5.3).

Srce i krvne žile

Vorikonazol je povezan s produljenjem QTc intervala. Opisani su rijetki slučajevi *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i neke čimbenike rizika, kao što je kardiotskična kemoterapija u anamnezi, kardiomiopatija, hipokalemija te istovremeno uzimanje

nekih lijekova koji mogu pridonijeti nastanku *torsades de pointes*. Oprez je potreban pri primjeni vorikonazola bolesnicima sa stanjima koja povećavaju mogućnost nastanka aritmija kao što su:

- Prirođeno ili stečeno produljenje QTc intervala
- Kardiomiopatija, posebice ako je prisutno i zatajivanje srca
- Sinusna bradikardija
- Postojeće simptomatske aritmije
- Istovremena primjena lijekova za koje se zna da produljuju QTc interval. Potrebno je pratiti i prema potrebi korigirati elektrolitske poremećaje kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija, prije početka i tijekom same terapije vorikonazolom (vidjeti dio 4.2). U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih dragovoljca ispitan je 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

Reakcije povezane s infuzijom, uglavnom crvenilo uz osjećaj vrućine i mučnina, opažene su tijekom intravenske primjene vorikonazola. Ovisno o težini simptoma, potrebno je razmotriti prekid liječenja (vidjeti dio 4.8).

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima tijekom liječenja vorikonazolom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih jetrenih reakcija (uključujući klinički hepatitis, kolestazu i fulminantno zatajenje jetre, uključujući i smrtne ishode). Primijećeno je da se ove jetrene reakcije pojavljuju prvenstveno u bolesnika s teškom osnovnom primarnom bolešću (najčešće su to bolesnici sa zloćudnim hematološkim bolestima). U bolesnika u kojih nisu uočeni drugi čimbenici rizika zabilježene su uglavnom prolazne jetrene reakcije, uključujući hepatitis i žuticu. Obično je nakon prekida terapije došlo do oporavka funkcije jetre (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije jetre

Bolesnike koji primaju vorikonazol mora se pažljivo pratiti radi moguće pojave hepatotoksičnosti. Kliničkim je pregledom potrebno obuhvatiti laboratorijsku procjenu funkcije jetre (posebno AST i ALT) na početku liječenja vorikonazolom te najmanje jednom tjedno tijekom prvog mjeseca liječenja. Liječenje treba trajati što je kraće moguće. Međutim, ako se na osnovi procjene odnosa rizika i koristi liječenje nastavi (vidjeti dio 4.2), učestalost praćenja može se smanjiti na jednom mjesečno ako nema promjena u vrijednostima testova jetrene funkcije.

Ako vrijednosti testova jetrene funkcije budu izrazito povišeni, potrebno je prekinuti liječenje vorikonazolom, osim ako se medicinskom procjenom odnosa rizika i koristi liječenja ne opravda daljnja primjena lijeka.

Praćenje funkcije jetre potrebno je 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. Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene vorikonazola, 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 vorikonazola i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena vorikonazola, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. Vorikonazol 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-Johnsonovog 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 vorikonazolom 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 vorikonazolu (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

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 vorikonazola.

Poremećaji vida

Prijavljeni su slučajevi produljenog poremećaja vida koji uključuju zamagljen vid, optički neuritis i edem papile vidnog živca (vidjeti dio 4.8).

Bubrežne nuspojave

Akutno zatajenje bubrega uočeno je u teških bolesnika liječenih vorikonazolom. Bolesnici liječeni vorikonazolom često istovremeno dobivaju neki od nefrotoksičnih lijekova i imaju bolesti koje mogu dovesti do smanjenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije bubrega

Bolesnike treba pratiti zbog mogućeg poremećaja funkcije bubrega. Praćenje uključuje laboratorijske pretrage, posebice određivanje razine kreatinina u serumu.

Praćenje funkcije gušterače

Bolesnike, pogotovo djecu, u kojih postoje čimbenici rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna kemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica), potrebno je pažljivo pratiti tijekom liječenja vorikonazolom. U toj se kliničkoj situaciji može razmotriti praćenje vrijednosti amilaze ili lipaze u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola u djece mlađe od dvije godine nije ustanovljena (vidjeti dio 4.8 i 5.1). Vorikonazol je indiciran u djece u dobi od dvije ili više godina. Kod pedijatrijske populacije primijećena je veća učestalost povišenih enzima jetre (vidjeti dio 4.8). Funkciju jetre potrebno je pratiti i u djece i odraslih. Oralna bioraspoloživost može biti ograničena u djece u dobi od 2 do <12 godina ako imaju malapsorpciju ili vrlo malu tjelesnu težinu za svoju dob. U tim se slučajevima preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

- Ozbiljne kožne nuspojave (uključujući SCC)

Učestalost fototoksičnih reakcija je viša u pedijatrijskoj populaciji. Budući da je primijećen razvoj prema karcinomu skvamoznih stanica, u ovoj je skupini bolesnika potrebno primjenjivati stroge mjere fotozaštite. U djece s oštećenjima povezanim s fotostarenjem, kao što je solarni lentigo ili sunčane pjege, preporučuje se izbjegavanje izlaganja suncu i dermatološko praćenje čak i nakon prestanka liječenja.

Profilaksa

U slučaju nuspojava povezanih s liječenjem (hepatotoksičnost, jake kožne reakcije uključujući fototoksičnost i karcinom skvamoznih stanica, teški ili produljeni poremećaji vida i perioritis), mora se razmotriti prestanak primjene vorikonazola i uporaba alternativnih antimikotika.

Fenitoin (supstrat enzima CYP2C9 i snažan induktor enzima CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina pri istovremenoj primjeni s vorikonazolom. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu vorikonazola i fenitoina osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

Efavirenz (induktor enzima CYP450; inhibitor i supstrat enzima CYP3A4)

Kada se primjenjuje s efavirenzom, dozu vorikonazola potrebno je povećati na 400 mg svakih 12 sati, dok je dozu efavirenta potrebno smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (vidjeti dio 4.2 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. uveitis) kada ga se primjenjuje istovremeno s vorikonazolom. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu vorikonazola i rifabutina osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik liječenja (vidjeti dio 4.5).

Ritonavir (snažan induktor enzima CYP450; inhibitor i supstrat enzima CYP3A4)

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu vorikonazola s malim dozama ritonavira (100 mg dva puta na dan), osim ako se ne procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dio 4.5 i 4.3).

Everolimus (supstrat enzima CYP3A4 i supstrat P-glikoproteina)

Ne preporučuje se istovremena primjena vorikonazola s everolimusom jer bi vorikonazol mogao značajno povećati koncentraciju everolimusa. Trenutno nema dovoljno podataka na kojima bi se temeljile preporuke za doziranje u toj situaciji (vidjeti dio 4.5).

Metadon (supstrat enzima CYP3A4)

Pri istovremenoj primjeni metadona i vorikonazola preporučuje se često praćenje nuspojava i toksičnih učinaka metadona, uključujući produljenje QTc intervala jer je zabilježen porast koncentracija metadona pri istovremenoj primjeni vorikonazola. Može biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

Opijati kratkog djelovanja (supstrati enzima CYP3A4)

Pri istovremenoj primjeni s vorikonazolom, potrebno je razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i ostalih opijata kratkog djelovanja koji imaju strukturu sličnu alfentanilu, a metaboliziraju se putem CYP3A4 (npr. sufentanil) (vidjeti dio 4.5). Budući da se pri istovremenoj primjeni alfentanila s vorikonazolom vrijeme poluživota alfentanila produljuje četverostruko te je u neovisnom objavljenom ispitivanju istovremena primjena vorikonazola s fentanilom dovela do povećanja srednje vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ fentanila, može biti potrebno učestalo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (uključujući dulji nadzor respiratorne funkcije).

Opijati dugog djelovanja (supstrat enzima CYP3A4)

Pri istovremenoj primjeni s vorikonazolom, potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. hidroksikon). Može biti potrebno učestalo praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (vidjeti odjeljak 4.5).

Flukonazol (inhibitor enzima CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

Istovremena oralna primjena vorikonazola i flukonazolom dovodi do značajnog povećanja vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} vorikonazola u zdravih ispitanika. Nije utvrđena smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola koja bi poništila taj učinak. Preporučuje se praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s vorikonazolom ako se vorikonazol koristi nakon liječenja flukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćna tvar

Ciklodekstrin (Hidroksipropilbetadeks)

Prašak za otopinu za infuziju sadrži ciklodekstrine (2500 mg ciklodekstrina u jednoj bočici što odgovara 125 mg/ml kada se rekonstituiru u 20 ml) što može utjecati na svojstva (poput toksičnost) djelatne tvari i drugih lijekova. Sigurnosni aspekti ciklodekstrina razmatrani su tijekom razvoja i sigurnosne ocjene lijeka.

Nema dovoljno podataka o učincima ciklodekstrina u djece < 2 godine. Stoga je potrebno procijeniti omjer koristi/rizika za svakog bolesnika zasebno.

U djece mlađe od 2 godine, smanjena glomerularna funkcija može zaštititi od renalne toksičnosti, ali može dovesti do viših razina ciklodekstrina u krvi.

Budući da se ciklodekstrini izlučuju putem bubrega, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega može doći do akumulacije ciklodekstrina (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vorikonazol se metabolizira putem izoenzima citokroma P450, CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 te inhibira njihovu aktivnost. Inhibicija tih enzima može povećati, a indukcija smanjiti koncentracije vorikonazola u plazmi. Isto tako, vorikonazol može povećati koncentracije u plazmi onih tvari koje se metaboliziraju putem tih izoenzima CYP450, 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 drugačije navedeno, ispitivanja interakcija lijekova provedena su u zdravih odraslih muškaraca u kojih je stanje dinamičke ravnoteže postignuto višestrukim oralnim doziranjem vorikonazola u dozi od 200 mg dvaput na dan (BID). Ti su rezultati od značaja i za druge populacije i putove primjene.

Vorikonazol je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istovremeno uzimaju lijek za koji je poznato da produljuje QTc interval. Istovremena primjena je kontraindicirana i kad postoji mogućnost da vorikonazol poveća koncentracije u plazmi tvari koje se metaboliziraju putem izoenzima CYP3A4 (određeni antihistaminici, kinidin, cisaprid, pimoziid i ivabradin) (vidjeti nastavak teksta i dio 4.3).

Tablica interakcija vorikonazola i drugih lijekova

Interakcije vorikonazola i drugih lijekova prikazane su u sljedećoj tablici (jedanput na dan kao “QD”, dvaput na dan kao “BID”, triput na dan kao “TID” i nije određeno kao “NO”). Smjer strelice za pojedini farmakokinetički parametar temelji se na 90%-tnom intervalu pouzdanosti omjera geometrijskih sredina unutar (\leftrightarrow), ispod (\downarrow) ili iznad (\uparrow) raspona od 80% do 125%. Zvezdica (*) označava dvosmjernu interakciju. AUC_{τ} , AUC_t i $AUC_{0-\infty}$ predstavljaju površinu ispod krivulje u intervalu doziranja, od vremena 0 do krajnje točke mjerenja i od vremena 0 do beskonačno.

Interakcije u tablici prikazane su sljedećim redoslijedom: kontraindikacije, interakcije zbog kojih je potrebno prilagoditi dozu i koje iziskuju pozorno kliničko i/ili biološko praćenje te naposljetku one koje nemaju nikakve značajne farmakokinetičke interakcije, ali mogu biti klinički važne u ovom terapijskom području.

Lijek [<i>mehanizam interakcije</i>]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke pri istovremenoj primjeni
Astemizol, cisaprid, pimoziid, kinidin, terfenadin i ivabradin [<i>supstrati enzima CYP3A4</i>]	Iako nije ispitano, povećanje koncentracije tih lijekova u plazmi može dovesti do produljenja QTc intervala i, u rijetkim slučajevima, do pojave <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Karbamazepin i dugodjelujući barbiturati (npr. fenobarbital, mefobarbital) [<i>snažni induktori enzima CYP450</i>]	Iako nije ispitano, karbamazepin i dugodjelujući barbiturati vjerojatno će značajno smanjiti koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [<i>induktor enzima CYP450; inhibitor i supstrat enzima CYP3A4</i>]	Efavirenz C_{\max} \uparrow 38%	Vorikonazol u uobičajenim dozama i efavirenz u uobičajenim dozama od 400 mg ili više QD su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3).

<p>Primijenjen istovremeno s vorikonazolom 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, primijenjen istovremeno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*</p>	<p>Efavirenz $AUC_{\tau} \uparrow 44\%$ Vorikonazol $C_{max} \downarrow 61\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 77\%$</p> <p>U usporedbi s efavirenzom 600 mg QD,</p> <p>Efavirenz $C_{max} \leftrightarrow$ Efavirenz $AUC_{\tau} \uparrow 17\%$</p> <p>U usporedbi s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max} \uparrow 23\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 7\%$</p>	<p>Vorikonazol se može istovremeno primijeniti s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg BID, a doza efavirenza smanji na 300 mg QD. Po završetku prekida liječenja vorikonazolom, efavirenz je potrebno vratiti na početnu dozu (vidjeti dio 4.2 i 4.4).</p>
<p>Alkaloidi ergota (npr. ergotamin i dihidroergotamin) <i>[supstrati enzima CYP3A4]</i></p>	<p>Iako nije ispitano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije alkaloida ergota u plazmi i prouzročiti ergotizam.</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Lurasidon <i>[supstrat CYP3A4]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije lurasidona u plazmi.</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Naloksegol <i>[supstrat CYP3A4]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije naloksegola u plazmi.</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Rifabutin <i>[snažan induktor enzima CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (primijenjen istovremeno s vorikonazolom 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (primijenjen istovremeno s vorikonazolom 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol $C_{max} \downarrow 69\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 78\%$</p> <p>U usporedbi s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max} \downarrow 4\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 32\%$</p> <p>Rifabutin $C_{max} \uparrow 195\%$ Rifabutin $AUC_{\tau} \uparrow 331\%$ U usporedbi s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max} \uparrow 104\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 87\%$</p>	<p>Istovremenu primjenu vorikonazola i rifabutina potrebno je izbjegavati osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povećati na 5 mg/kg intravenski BID ili sa 200 mg na 350 mg oralno BID (100 mg do 200 mg oralno BID u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava na rifabutin (npr. uveitis) pri istovremenoj primjeni rifabutina i vorikonazola.</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) <i>[snažan induktor enzima CYP450]</i></p>	<p>Vorikonazol $C_{max} \downarrow 93\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \downarrow 96\%$</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) <i>[snažan induktor enzima CYP450; inhibitor i supstrat enzima]</i></p>		<p>Istovremena primjena vorikonazola i velikih doza ritonavira (400 mg i više</p>

<p><i>CYP3A4</i></p> <p>Visoka doza (400 mg BID)</p> <p>Mala doza (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} i AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39%</p>	<p>BID) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Istovremenu primjenu vorikonazola s ritonavinom u maloj dozi (100 mg BID) potrebno je izbjegavati, osim kad procjena omjera koristi i rizika u bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.</p>
<p>Gospina trava <i>[induktor enzima CYP450;induktor P-glikoproteina]</i> 300 mg TID (primijenjena istovremeno s vorikonazolom u jednokratnoj dozi od 400 mg)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Tolvaptan <i>[supstrat CYP3A]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Venetoklaks <i>[supstrat CYP3A]</i></p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.</p>	<p>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.</p>
<p>Everolimus <i>[supstrat enzima CYP3A4, supstrat P-gp]</i></p>	<p>Iako nije ispitano, vorikonazol će vjerojatno značajno povećati koncentracije everolimusa u plazmi.</p>	<p>Ne preporučuje se istovremena primjena vorikonazola s everolimusom jer bi vorikonazol mogao značajno povećati koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Naloksegol <i>[supstrat CYP3A4]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije naloksegola u plazmi.</p>	<p>Istodobna primjena vorikonazola i naloksegola se ne preporučuje jer nema dovoljno podataka da bi se mogle dati preporuke za doziranje naloksegola u tom slučaju (vidjeti dio</p>

		4.4).
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor enzima CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} NO Flukonazol AUC _τ NO	Nije ustanovljena smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola koja bi poništila ovaj učinak. Preporučuje se praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje poslije liječenja flukonazolom.
Fenitoin [supstrat enzima CYP2C9 i snažan induktor enzima CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjen istovremeno s vorikonazolom 400 mg BID)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC _τ ↓ 69% Fenitoin C _{max} ↑ 67% Fenitoin AUC _τ ↑ 81% U usporedbi s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C _{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC _τ ↑ 39%	Istovremenu primjenu vorikonazola i fenitoina potrebno je izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istovremeno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg intravenski BID ili sa 200 mg na 400 mg oralno BID, (100 mg do 200 mg oralno BID u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).
Flukloksacilin [inductor 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.
Letermovir [inductor 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.
Glasdegib [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-interval.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo

		praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Inhibitori tirozin kinaze (npr., 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 (vidjeti dio 4.4).
Antikoagulansi Varfarin (30 mg jednokratna doza, primijenjena istovremeno s 300 mg BID vorikonazola) [supstrat enzima CYP2C9] Drugi oralni kumarini (npr. fenpropakumon, acenokumarol) [supstrat enzima CYP2C9 i CYP3A4]	Protrombinsko vrijeme bilo je najviše dvostruko dulje. Iako nije ispitano, vorikonazol može povećati koncentracije kumarina u plazmi što može prouzročiti produljenje protrombinskog vremena.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge odgovarajuće antikoagulacijske parametre, prema kojima je potrebno prilagoditi 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.
Benzodiazepini [supstrati enzima CYP3A4] Midazolam (jedna doza 0,05 mg/kg intravenski) Midazolam (jedna doza 7,5 mg peroralno) Drugi benzodiazepini (npr. triazolam, alprazolam)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 puta Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 puta Iako nije klinički ispitano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije u plazmi benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i produljiti sedativni učinak.	Potrebno je razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Imunosupresivi [supstrati enzima CYP3A4] Sirolimus (jednokratna doza od 2 mg) Everolimus	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta Iako nije ispitivano, primjena	Istovremena primjena vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se

<p><i>[također supstrat P-glikoproteina]</i></p> <p>Ciklosporin (pri dugotrajnom liječenju stabilnih primatelja presatka bubrega)</p> <p>Takrolimus (jednokratna doza od 0,1 mg/kg)</p>	<p>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 everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).</p> <p>Kad se vorikonazol uvodi u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo pratiti njegovu razinu. Povišene razine ciklosporina povezane su s nefrotoksičnošću. <u>Po prekidu primjene vorikonazola, razine ciklosporina moraju se pažljivo pratiti te doza povećati po potrebi.</u></p> <p>Kad se vorikonazol uvodi u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na trećinu početne doze i pažljivo pratiti njegovu razinu. Povišene razine takrolimusa povezane su s nefrotoksičnošću. <u>Po prekidu primjene vorikonazola, razine takrolimusa moraju se pažljivo pratiti te doza povećati po potrebi.</u></p>
<p>Dugodjelujući opijati <i>[supstrati enzima CYP3A4]</i></p> <p>Oksikodon (jednokratna doza od 10 mg)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta</p>	<p>Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih dugodjelujućih opijata koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda bude potrebno učestalo praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.</p>
<p>Metadon (32-100 mg QD) <i>[supstrat enzima CYP3A4]</i></p>	<p>R-metadon (djelatan enantiomer) C_{max} ↑ 31% R-metadon (djelatan enantiomer) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Preporučuje se učestalo praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s metadonom, uključujući produljenje QTc intervala.</p>

		Možda bude potrebno smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) [supstrati enzima CYP2C9] Ibuprofen (jednokratna doza od 400 mg) Diklofenak (jednokratna 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 učestalo praćenje bolesnika zbog nuspojave i toksičnosti povezanih s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Možda bude potrebno smanjiti dozu nesteroidnih protuupalnih lijekova.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19 inhibitor; supstrat enzima 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 enzima CYP2C19, što može rezultirati većim koncentracijama tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se vorikonazol uvodi u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozama od 40 mg ili više, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [supstrat enzima CYP3A4; inhibitor enzima 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 praćenje bolesnika zbog nuspojave povezanih s oralnim kontraceptivima, kao i zbog nuspojave vorikonazola.
Kratkodjelujući opijati [supstrati enzima CYP3A4] Alfentanil (jednokratna doza od 20 µg/kg, uz istovremenu primjenu naloksona) Fentanil (jednokratna 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	Potrebno je razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se putem CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuje se produljeno i učestalo praćenje bolesnika zbog mogućnosti pojave respiratorne depresije i drugih nuspojave opijata.
Statini (npr. lovastatin) [supstrati enzima CYP3A4]	Iako nije klinički ispitano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije u plazmi statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može prouzročiti rabdomiolizu.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.
Sulfonilureje (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [supstrati enzima CYP2C9]	Iako nije ispitano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije sulfonilureja u plazmi, što će	Preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi. Potrebno je razmotriti

	prouzročiti hipoglikemiju.	smanjenje doze sulfonilureja.
Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [supstrati enzima CYP3A4]	Iako nije ispitano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Potrebno je razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori proteaze HIV-a (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [supstrati i inhibitori enzima CYP3A4]	Nije klinički ispitano. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora proteaze HIV-a, kao što i inhibitori proteaze HIV-a mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Može biti potrebno pažljivo pratiti bolesnika na sve znakove toksičnosti lijeka i/ili znakove gubitka djelotvornosti, kao i prilagoditi dozu.
Drugi nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450]	Nije klinički ispitano. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da NNRTI mogu inhibirati metabolizam vorikonazola i vorikonazol može inhibirati njihov metabolizam. Učinci efavirenza na vorikonazol pokazuju da NNRTI mogu inducirati metabolizam vorikonazola.	Može biti potrebno pažljivo pratiti bolesnika na sve znakove toksičnosti lijeka i/ili znakove gubitka djelotvornosti, kao i prilagoditi dozu.
Tretinoin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povišiti 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) [nespecifični inhibitor enzima CYP450; povišuje 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 enzima 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} ↔ Učinak vorikonazola na eritromicin ili na azitromicin nije poznat.	Nije potrebna prilagodba doze
Mikofenolna kiselina (jednokratna doza od 1 g) [supstrat UDP-glukuronil transferaze]	Mikofenolna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolna kiselina AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze
Kortikosteroidi		

Prednizolon (jednokratna doza od 60 mg) <i>[supstrat enzima CYP3A4]</i>	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze Trebpa 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 odgovarajućih podataka o primjeni vorikonazola u trudnica.

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

Vorikonazol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako korist za majku jasno ne nadilazi mogući rizik za fetus.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja vorikonazolom.

Dojenje

Nije ispitano izlučuje li se vorikonazol u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti po početku liječenja vorikonazolom.

Plodnost

U ispitivanju na životinjama nije zabilježeno smanjenje plodnosti kod mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vorikonazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vorikonazol može izazvati prolazne i reverzibilne smetnje vida, koje uključuju zamagljenje vida, promijenjenu/pojačanu vidnu percepciju i/ili fotofobiju. Bolesnici moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje kao npr. upravljanje vozilima ili rad na strojevima tijekom pojave navedenih simptoma.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil vorikonazola u odraslih temelji se na sveukupnim podacima o sigurnosti primjene lijeka u više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odrasla bolesnika u ispitivanjima terapijskog učinka)

i dodatnih 270 odraslih ispitanika u ispitivanjima profilaktičkog učinka. Ispitivanjima je obuhvaćena heterogena populacija koju čine bolesnici sa zloćudnim hematološkim bolestima, bolesnici zaraženih HIV-om s kandidijazom jednjaka i refraktornim gljivičnim infekcijama, bolesnici bez neutropenije s kandidemijom ili aspergilozom te zdravi dragovoljci.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su oštećenje vida, vrućica, osip, povraćanje, mučnina, proljev, glavobolja, periferni edemi, poremećaji testova jetrene funkcije, respiratorni distres i bolovi u truhu.

Nuspojave su po težini općenito bile blage do umjerene. Nisu opažene klinički značajne razlike kad su se analizirali podaci o sigurnosti lijeka s obzirom na dob, rasu i spol.

Tablični prikaz nuspojava

U niže navedenoj tablici, budući da je većina ispitivanja bila otvorenog tipa, navedene su nuspojave svih uzroka i kategorije učestalosti kod 1873 odrasle osobe iz kombiniranih terapijskih (1603) i profilaktičkih (270) ispitivanja, razvrstane prema organskim sustavima.

Kategorije učestalosti izražene su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), 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 dobivali vorikonazol:

Klasa organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/100$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz 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	hipotireoidizam	

			žlijezda, hipotireoidizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psijhijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertonija ³ , parestezija, somniaencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidni poremećaj ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain- Barréov sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida ⁶	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca ⁷ , papiloedem ⁸ , okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QTintervala na EKGu, 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 sredoprsja	respiratorni i distres ⁹	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti	žutica, žutica kolestatska,	zatajenje jetre, hepatomegalija,		

	testova funkcije jetre	hepatitis ¹⁰	kolecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na lijek s eozinofilijom (DRESS) ⁸ , angio edem, aktinična keratoza*, multififormni pseudoporfrijski eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis		periostitis*
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 injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.

³ Uključuje zakočenost šije i tetaniju.

⁴ Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

⁶ Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.

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

⁸ Vidjeti dio 4.4.

⁹ Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.

¹⁰ Uključuje oštećenja jetre uzrokovana lijekovima, toksični hepatitis, hepatocelularne ozljede i hepatotoksičnost.

¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

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 ksanatopsiju).. Ta su oštećenja vida bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina ih se spontano povukla unutar 60 minuta od nastanka te nisu primijećeni nikakvi klinički značajni dugoročni poremećaji vida. Postoje podaci koji govore o slabljenju vidnih poremećaja pri primjeni ponovljenih doza vorikonazola. Oštećenja vida su uglavnom bila blaga, rijetko su dovela do prekida primjene lijeka i nisu bila povezana s dugotrajnim posljedicama. Moguće je da su povezana s višim koncentracijama lijeka u plazmi i/ili višim dozama.

Mehanizam nastanka nije poznat, iako se pretpostavlja da je mjesto nastanka ovih reakcija najvjerojatnije u retini. U ispitivanju u zdravih dragovoljca u kojem je ispitivan učinak vorikonazola na funkciju retine, vorikonazol je uzrokovao smanjenje valnih amplituda elektoretinograma (ERG). ERG mjeri električne struje u retini. Promjene ERG-a nisu se pogoršavale tijekom 29 dana primjene lijeka i u potpunosti su se povukle nakon prestanka primjene vorikonazola.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su poremećaji vida duljeg trajanja (vidjeti dio 4.4).

Kožne reakcije

Kožne reakcije bile su vrlo česte u bolesnika liječenih vorikonazolom tijekom kliničkih ispitivanja, međutim to su bili bolesnici s teškim osnovnim bolestima koji su istovremeno dobivali više 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 multififormni eritem (rijetko) (vidjeti dio 4.4).

Ako se u bolesnika pojavi osip, potrebno ga je pažljivo pratiti te prekinuti primjenu vorikonazola u slučaju progresije lezija. Opisane su i fotosenzitivne reakcije, kao što su pjege, lentigo i aktinična keratoza, posebice tijekom dugotrajne primjene vorikonazola (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika liječenih vorikonazolom kroz dulji vremenski period, zabilježeni su slučajevi karcinoma skvamoznih stanica (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest); mehanizam nastanka nije ustanovljen (vidjeti dio 4.4).

Testovi funkcije jetre

Ukupna incidencija povećanja vrijednosti transaminaza $>3 \times \text{ULN}$ (ne nužno uključujući i nuspojavu) u ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali vorikonazol iznosila je 18,0% (319/1768) u odraslih i 25,8% (73/283) kod pedijatrijskih ispitanika koji su primili vorikonazol u kombiniranu terapijsko-profilaktičku svrhu. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre bili povezani s većim koncentracijama vorikonazola u plazmi i/ili većim dozama. Većina odstupanja vrijednosti pokazatelja funkcije jetre normalizirala se tijekom primjene lijeka bez prilagodbe doze ili nakon što je doza prilagođena, uključujući i prekid primjene lijeka. Zabilježeni su slučajevi teške hepatotoksičnosti povezane s liječenjem vorikonazolom u bolesnika s teškom osnovnom bolesti. Tu se ubrajaju slučajevi žutice, hepatitisa i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s primjenom infuzije

Tijekom intravenske primjene vorikonazola u zdravih pojedinaca nastupile su anafilaktoidne reakcije koje uključuju crvenilo praćeno osjećajem vrućine, vrućicu, znojenje, tahikardiju, pritisak u prsima, dispneju, nesvjesticu, mučninu, svrbež i osip. Simptomi su se pojavili odmah po početku primjene infuzije (vidjeti dio 4.4).

Profilaksa

U otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u kojem su uspoređivani vorikonazol i itrakonazol kao primarna profilaksa u odraslih bolesnika i adolescenata alogeničnih primatelja hematopoetskih matičnih stanica bez prethodno dokazanih ili vjerojatnih invazivnih gljivičnih infekcija, trajni prekid primjene vorikonazola zbog nuspojava prijavljen je u 39,3% ispitanika u usporedbi sa 39,6% ispitanika iz skupine koja je primala itrakonazol. Nuspojave povezane s funkcijom

jetre koje su se javile tijekom liječenja dovele su do trajnog prekida primjene 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) i 12 do <18 godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola ispitana je također u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 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 postoji mogućnost veće učestalosti kožnih reakcija (poglavito eritema) u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobila vorikonazol u okviru programa milosrdnog davanja lijeka, zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se ne može isključiti povezanost s vorikonazolom): fotosenzitivna reakcija (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje bilirubina u krvi (1), porast vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), edem papile (1). Prijavljeni su slučajevi pankreatitisa u pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su 3 slučajna predoziranja. Sva 3 slučaja zabilježena su u pedijatrijskih bolesnika koji su dobili do 5 puta veću intravensku dozu od preporučene. Prijavljena je samo jedna nuspojava, i to fotofobija u trajanju od 10 minuta.

Antidot za vorikonazol nije poznat.

Vorikonazol se uklanja hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Pomoćna tvar, hidrokispropilbetadeks, uklanja se hemodijalizom klirensom od $37,5 \pm 24$ ml/min. U slučaju predoziranja, hemodijaliza može pomoći u uklanjanju vorikonazola i hidrokispropilbetadeksa iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola. ATK oznaka: J02AC03

Mehanizam djelovanja

Vorikonazol je antimikotik iz skupine triazola. Primarni mehanizam djelovanja vorikonazola je inhibicija 14 alfa-lanosterol demetilacije posredovane gljivičnim citokromom P-450, što je ključni korak u gljivičnoj biosintezi ergosterola. Nakupljanje 14 alfa-metil sterola korelira s posljedičnim gubitkom ergosterola u staničnoj membrani gljivice, što može biti odgovorno za antifungalno djelovanje vorikonazola. Pokazalo se da je vorikonazol selektivniji prema enzimima citokroma P-450 gljivica nego prema različitim enzimskim sustavima citokroma P-450 u sisavaca.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U 10 ispitivanja terapijskog učinka, medijan prosječnih koncentracija u plazmi ispitanika u svim ispitivanjima iznosio je 2425 ng/ml (interkvartilni raspon: od 1193 do 4380 ng/ml), dok je medijan vršne koncentracije iznosio 3742 ng/ml (interkvartilni raspon: od 2027 do 6302 ng/ml). U tim ispitivanjima nije pronađena pozitivna povezanost između prosječne, vršne i najniže koncentracije vorikonazola u plazmi i njegove djelotvornosti te taj odnos nije istraživani u ispitivanjima profilaktičkog učinka.

Farmakokinetičko-farmakodinamičkim analizama podataka iz kliničkih ispitivanja utvrđena je pozitivna povezanost koncentracije vorikonazola u plazmi i poremećaja vrijednosti pokazatelja funkcije jetre kao i poremećaja vida. Prilagodba doze u ispitivanjima profilaktičkog učinka nije istraživana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

In vitro, vorikonazol pokazuje širok spektar antimikotičkog djelovanja s antimikotičkim učinkom na *Candida* spp. (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol kao i rezistentne sojeve *C. glabratae* i *C. albicans*) te fungicidnom aktivnošću protiv svih testiranih vrsta *Aspergillus*. Povrh toga, vorikonazol *in vitro* pokazuje fungicidni učinak na gljivice koje uzrokuju tvrdokorne infekcije, uključujući *Scedosporium* ili *Fusarium*, čija je osjetljivost na postojeće antimikotike ograničena.

Klinička djelotvornost, uz djelomičan ili potpun odgovor, dokazana je 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* te za ograničen broj *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, vrste iz roda *Scedosporium* uključujući *S. apiospermum* i *S. prolificans* te vrste iz roda *Fusarium*.

Među ostale liječene gljivične infekcije (često s djelomičnim ili s potpunim odgovorom) ubrajaju se izolirani slučajevi infekcija s 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*.

In vitro je uočena osjetljivost kliničkih izolata vrsta iz rodova *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris* i *Cladophialophora* te *Histoplasma capsulatum*, a većina sojeva je bila inhibirana pri koncentracijama vorikonazola u rasponu od 0,05 do 2 µg/ml.

In vitro je dokazana osjetljivost uzročnika mikoza iz roda *Curvularia* i *Sporothrix*, ali klinički značaj nije poznat.

Granične vrijednosti

Uzorke za mikokulturu i druge relevantne laboratorijske pretrage (serologija, histopatologija) potrebno je uzeti prije početka liječenja kako bi se izoliralo i identificiralo uzročnike. S liječenjem se može započeti prije rezultata kulture i drugih laboratorijskih pretraga: međutim, po rezultatima pretraga, antimikrobnu terapiju treba 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 vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) vorikonazola za sve navedene vrste iznose manje od 1 mg/l.

Međutim, *in vitro* aktivnost vorikonazola protiv vrsta *Candida* nije ujednačena. Za *C. glabrata*, MIK vrijednosti vorikonazola za izolate rezistentne na flukonazol proporcionalno su veće od onih za izolate osjetljive na flukonazol. Stoga je potrebno identificirati *Candidu* do razine vrste. Ako se provodi ispitivanje osjetljivosti na antimikotike, rezultati MIK vrijednosti mogu se tumačiti koristeći kriterije

graničnih vrijednosti koje je utvrdilo Europsko povjerenstvo za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

Granične vrijednosti prema EUCAST-u

Vrste iz roda <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Granična vrijednost MIK-a (mg/l)	
	≤S (Osjetljivi)	> R (Rezistentni)
<i>Candida albicans</i> ^{1,2}	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ^{1,2}	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i> ¹	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Candida krusei</i> ¹	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Candida parapsilosis</i> ^{1,2}	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ^{1,2}	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ^{1,3}	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Granične vrijednosti nevezane za vrstu za <i>Candidu</i> ^{1,4}	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Aspergillus fumigatus</i> ^{5,6}	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ^{5,6}	1	1
<i>Aspergillus flavus</i> ⁵	Nedovoljno dokaza ⁷	Nedovoljno dokaza ⁷
<i>Aspergillus niger</i> ⁵	Nedovoljno dokaza ⁷	Nedovoljno dokaza ⁷
<i>Aspergillus terreus</i> ³	Nedovoljno dokaza ⁷	Nedovoljno dokaza ⁷
Granične vrijednosti nevezane za vrstu ^{5,8}	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza

¹ Komentari za I. kategoriju: 4 mg/kg iv dva puta dnevno. Za *Candidu* je uvedena I. kategorija kako bi se potvrdilo da je povećana izloženost dobivena iv doziranjem dovoljna (potencijalno potvrđena terapijskim praćenjem lijeka). Nema dovoljno informacija o odgovoru na vorikonazol infekcija uzrokovanih izolatima *Candide* s višim MIK-om.

² Sojevi s MIK vrijednostima iznad granične vrijednosti osjetljiv/osjetljiv uz povećanu izloženost (Susceptible/Intermediate, S/I) su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Testovi identifikacije i osjetljivosti na antimikotike se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti te se, ako se rezultati potvrde, izolat mora poslati u referentni laboratorij. Sve dok nema dokaza vezanih uz klinički odgovor za potvrđene izolate s MIK vrijednostima iznad važeće granične vrijednosti rezistencije, potrebno ih je prijaviti kao rezistentne. Klinički odgovor od 76% postignut je kod infekcija uzrokovanih vrstama navedenim u nastavku, kada su MIK vrijednosti bile niže od ili jednake epidemiološkim graničnim vrijednostima. Stoga se populacije „divljeg tipa“ vrsta *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* smatraju osjetljivim.

³ Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito veće nego one za *C. albicans*.

⁴ Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovise o distribucijama MIK vrijednosti određenih vrsta iz roda *Candida*. One se primjenjuju samo kod organizama koji nemaju određene granične vrijednosti.

⁵ Preporučuje se praćenje najniže koncentracije azola u bolesnika liječenih od gljivične infekcije.

⁶ Područje tehničke nesigurnosti iznosi 2. Prijavljuje se kao „R“ uz sljedeći komentar: „Vorikonazol se može primjenjivati u nekim kliničkim situacijama (neinvazivni oblici infekcija) ako je osigurana dovoljna izloženost“.

⁷ Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito za jedno dvostruko razrjeđivanje veće nego one zabilježene kod *A. fumigatus*.

⁸ Nisu utvrđene granične vrijednosti nevezane za vrstu.

Klinička iskustva

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

Aspergillus infekcije – djelotvornost u bolesnika s aspergilozom s lošom prognozom

Vorikonazol je *in vitro* pokazao fungicidni učinak na vrste iz roda *Aspergillus*. Djelotvornost i korist vorikonazola s obzirom na preživljenje u usporedbi s konvencionalnim amfotericinom B u primarnom liječenju akutne invazivne aspergiloze pokazani su u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom

ispitivanju u 277 imunokompromitiranih bolesnika liječenih tijekom 12 tjedana. Vorikonazol je primjenjivan intravenski s udarnom dozom od 6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata, nakon čega je slijedila doza održavanja od 4 mg/kg svakih 12 sati još najmanje 7 dana. Nakon toga, moguć je prelazak na oralni režim doziranja u dozi od 200 mg svakih 12 sati. Medijan trajanja intravenske terapije vorikonazolom iznosio je 10 dana (raspon 2-85 dana). Nakon intravenske primjene vorikonazola, medijan trajanja oralne terapije vorikonazolom iznosio je 76 dana (raspon 2-232 dana).

Zadovoljavajući opći ishod (potpuno ili djelomično povlačenje svih simptoma bolesti, kao i poremećaja uočenih radiološkim i bronhoskopskim pretragama prisutnih na početku liječenja) uočen je u 53% bolesnika liječenih vorikonazolom u usporedbi sa 31% bolesnika liječenih usporednim lijekom. Stopa preživljenja nakon 84 dana u skupini bolesnika liječenih vorikonazolom bila je statistički značajno viša od one u skupini bolesnika liječenih usporednim lijekom, a uočena je klinički i statistički značajna prednost vorikonazola s obzirom na vrijeme preživljenja i vrijeme do prekida terapije zbog toksičnih učinaka lijeka.

To ispitivanje potvrdilo je rezultate ranijeg prospektivnog ispitivanja u kojem je uočen pozitivan ishod u bolesnika s čimbenicima rizika za lošu prognozu, uključujući bolest presatka protiv primaoca te infekciju mozga (obično povezanima s gotovo 100%-tnom smrtnošću).

U ispitivanja su bili uključeni bolesnici s aspergilozom mozga, sinusa, pluća i diseminiranom aspergilozom, koji su bili podvrgnuti transplantaciji koštane srži ili solidnih organa, ili su bolovali od hematoloških zloćudnih bolesti, karcinoma i AIDS-a.

Kandidemija u bolesnika bez neutropenije

Djelotvornost vorikonazola u usporedbi s režimom u kojem je nakon amfotericina B primjenjivan flukonazol u primarnom liječenju kandidemije dokazana je u otvorenom, usporednom ispitivanju. U ispitivanje je bilo uključeno 370 bolesnika bez neutropenije (starijih od 12 godina) s dokazanom kandidemijom, od kojih je 248 liječeno vorikonazolom. Devet bolesnika iz skupine liječene vorikonazolom i pet iz skupine liječene amfotericinom B pa potom flukonazolom imali su i mikološki dokazanu infekciju dubokih tkiva. Bolesnici sa zatajenjem bubrega isključeni su iz ispitivanja. Medijan trajanja liječenja iznosio je 15 dana u obje skupine. U primarnoj analizi, pozitivan ishod, prema kriterijima Povjerenstva za analizu rezultata (engl. *Data Review Committee, DRC*) koje nije znalo koji lijek su ispitanici primali, definiran je kao povlačenje/poboljšanje svih kliničkih znakova i simptoma infekcije uz eradikaciju kandidate iz krvi i inficiranih dubokih tkiva 12 tjedana po završetku liječenja. Bolesnici u kojih nije učinjena procjena nakon 12 tjedana po završetku liječenja ubrojani su među one s negativnim ishodom. U toj analizi pozitivan ishod liječenja utvrđen je u 41% bolesnika u obje skupine.

U sekundarnoj analizi, u kojoj su korištene procjene Povjerenstva za analizu rezultata na osnovu posljednje vremenske točke u kojoj su evaluirani rezultati (završetak liječenja, odnosno 2, 6 ili 12 tjedana po završetku liječenja), pozitivan ishod u skupini liječenih vorikonazolom imalo je 65% bolesnika, a u skupini liječenoj amfotericinom B pa potom flukonazolom 71% bolesnika. Procjena ispitivača o uspješnosti liječenja u svakoj od navedenih vremenskih točaka prikazana je u sljedećoj tablici:

<i>Vrijeme</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>

12 tjedana po završetku liječenja	104 (42 %)	51 (42 %)
--	-------------------	------------------

Teške refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika s teškom refraktornom sistemskom infekcijom gljivicom *Candida* (koja je podrazumijevala kandidemiju, diseminiranu ili druge oblike invazivne kandidijaze), u kojih prethodno liječenje drugim antimikoticima, posebice flukonazolom, nije bilo djelotvorno. Pozitivan odgovor postignut je u 24 bolesnika (u 15 potpun, a u 9 djelomičan odgovor). Kod infekcija *non albicans* sojevima kandidate rezistentnima na flukonazol pozitivan ishod bio je 3/3 kod *C. krusei* (potpun odgovor), a 6/8 kod *C. glabratae* (5 potpunih, 1 djelomičan odgovor). Podaci o kliničkoj djelotvornosti bili su poduprijeti ograničenim podacima o osjetljivosti.

Infekcije gljivicama *Scedosporium* i *Fusarium*

Vorikonazol se pokazao djelotvornim i protiv sljedećih rijetkih patogenih gljivica:

Scedosporium spp.: Uspješan odgovor na liječenje vorikonazolom postignut je u 16 (6 potpunih, 10 djelomičnih odgovora) od 28 bolesnika s infekcijom *S. apiospermum* i u 2 (oba djelomičan odgovor) od 7 bolesnika s infekcijom *S. prolificans*. Uz to, pozitivan odgovor uočen je i u 1 od 3 bolesnika s infekcijama izazvanim s više uzročnika uključujući i vrste iz roda *Scedosporium*.

Fusarium spp.: U 7 (3 potpuna, 4 djelomična odgovora) od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom postignut je pozitivan terapijski odgovor. Od tih 7 bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1 sinusa, a u 3 je infekcija bila diseminirana. Četiri dodatna bolesnika s fuzariozom imali su miješanu infekciju i u dvojice od njih je ishod liječenja bio uspješan.

U većine bolesnika koji su dobivali vorikonazol zbog gore opisanih rijetkih infekcija, ranije liječenje drugim antimikoticima bolesnici nisu dobro podnosili ili nije bilo uspješno.

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – Djelotvornost u primatelja hematopoetskih matičnih stanica bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije

Vorikonazol je uspoređivan s itrakonazolom kao primarna profilaksa u otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih bolesnika i adolescenata alogeničnih primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije. Uspjeh je definiran kao sposobnost nastavka ispitivanja profilakse tijekom 100 dana nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica (bez zaustavljanja >14 dana) i preživljenje bez dokazanih ili vjerojatnih invazivnih gljivičnih infekcija tijekom 180 dana nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Modificirana ITT skupina (MITT, od engl. *modified intention to treat*) uključivala je 465 alogeničnih primatelja hematopoetskih matičnih stanica, uz 45% bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom.

Od svih bolesnika, 58% bilo je podvrgnuto mijeloablaciji. Profilaksa s ispitivanim lijekom započeta je odmah nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica: 224 bolesnika primala su vorikonazol, a 241 itrakonazol. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom iznosio je 96 dana u slučaju vorikonazola i 68 dana u slučaju itrakonazola u MITT skupini.

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

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=224)	Itrakonazol (N=241)	Razlika u udjelima i 95%-tnom intervalu pouzdanosti	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**
Završeno najmanje 100 dana profilakse ispitivanim lijekom	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Preživljenje do dana 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do dana 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do dana 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija tijekom liječenja ispitivanim lijekom	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

*Primarni ishod ispitivanja

** Razlika u udjelima, 95%-tnom intervalu pouzdanosti i p-vrijednostima dobivenima nakon podešavanja zbog randomizacije

Stopa invazivne gljivične infekcije do dana 180 i primarni ishod ispitivanja, odnosno uspjeh na dan 180, u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom, odnosno mijeloablacijom, predstavljena je u sljedećim tablicama:

Akutna mijeloična leukemija

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlika u udjelima i 95%-tnom intervalu pouzdanosti
Pojava invanzivne 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

** Korištenjem granice od 5%, pokazana je neinferiornost

*** Razlika u udjelima, 95%-tnom intervalu pouzdanosti nakon podešavanja zbog randomizacije

Mijeloablacija

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlika u udjelima i 95%-tnom intervalu pouzdanosti
Pojava invazivne gljivične infekcije – dan 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)**
Uspjeh na dan 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)* **

*Primarni ishod ispitivanja

** Korištenjem granice od 5%, pokazana je neinferiornost

*** Razlika u udjelima, 95%-tnom intervalu pouzdanosti nakon podešavanja zbog randomizacije

Sekundarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – Djelotvornost u primatelja hematopoetskih matičnih stanica s prethodno dokazanom ili vjerojatnom invazivnom gljivičnom infekcijom

Vorikonazol je ispitivan kao sekundarna profilaksa u otvorenom, neusporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih bolesnika alogeničnih primatelja transplantiranih hematopoetskih matičnih stanica s prethodno dokazanom ili vjerojatnom invazivnom gljivičnom infekcijom. Primarni ishod bio je stopa pojave dokazane i vjerojatne invazivne gljivične infekcije tijekom prve godine nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica. Skupina MITT uključivala je 40 bolesnika s prethodnom invazivnom gljivičnom infekcijom, uključujući 31 bolesnika s apsergilozom, 5 s kandidijazom i 4 s drugim invazivnim gljivičnim infekcijama. Medijan trajanja ispitivanja profilakse iznosio je 95,5 dana u skupini MITT.

Dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije razvile su se u 7,5% (3/40) bolesnika tijekom prve godine nakon presađivanja hematopoetskih matičnih stanica, uključujući jedan slučaj kandidemije, jedan slučaj scedosporioze (oba relapsi prethodne invazivne gljivične infekcije) i jedan slučaj zigomikoze. Stopa preživljenja na dan 180 bila je 80,0% (32/40), a nakon 1 godine 70,0% (28/40).

Trajanje liječenja

U kliničkim ispitivanjima 705 bolesnika primalo je vorikonazol dulje od 12 tjedana, a 164 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 učinka na QTc interval

Placebom kontrolirano, randomizirano, ukriženo ispitivanje s jednokratnim doziranjem u kojem je praćen učinak lijeka na QTc interval u zdravih ispitanika provedeno je pri oralnoj primjeni vorikonazola u 3 različite doze i ketokonazola. U odnosu na početne vrijednosti, najveće prosječno produženje QTc intervala određeno prema placebo je nakon 800, 1200 i 1600 mg vorikonazola iznosilo 5,1, 4,8 i 8,2 milisekundi, odnosno 7,0 ms nakon 800 mg ketokonazola. Niti jedan ispitanik iz bilo koje skupine nije imao produljenje QTc intervala ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost. Niti u jednog ispitanika nije primijećeno produljenje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granice od 500 ms.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika vorikonazola ispitana je u zdravih ispitanika, posebnim skupinama te bolesnika. Tijekom oralne primjene 200 mg ili 300 mg vorikonazola dva puta na dan kroz 14 dana u bolesnika u kojih je postojala opasnost od razvoja aspergiloze (uglavnom bolesnici sa zloćudnim novotvorinama limfatičkog i hematopoetskog sustava), uočena farmakokinetička svojstva brze i ujednačene apsorpcije, nakupljanja i nelinearne farmakokinetike odgovarala su onima dobivenim u zdravih ispitanika.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. Nakon povećanja doze, izloženost lijeku veća je od proporcionalnog povećanja same doze. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje oralne doze sa 200 na 300 mg dva puta na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_{τ}) za 2,5 puta. Oralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike s manje od 40 kg) postiže se slična izloženost kao pri intravenskoj primjeni doza od 3 mg/kg. Oralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnika s manje od 40 kg) postiže se slična izloženost kao pri intravenskoj primjeni doza od 4 mg/kg. Primjenom preporučene intravenske ili oralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24 sata od primjene. Bez primjene udarne doze, dolazi do nakupljanja lijeka pri višekratnoj primjeni dva puta na dan, a stanje dinamičke ravnoteže u većine se ispitanika postiže do 6. dana liječenja.

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

Apsorpcija

Vorikonazol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene. Vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se 1-2 sata nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost vorikonazola nakon oralne primjene iznosi oko 96%. Hrana bogata masnoćama pri višekratnom doziranju vorikonazola uzrokuje smanjenje C_{max} i AUC_{τ} od 34%, odnosno 24%. Promjene želučanog pH ne utječu na apsorpciju vorikonazola.

Raspodjela

Volumen raspodjele vorikonazola u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 4,6 l/kg, što ukazuje na opsežnu raspodjelu u tkiva. Vežanje na proteine plazme procjenjuje se na 58%.

Mjerljive koncentracije vorikonazola utvrđene su u svim uzorcima likvora uzetih od 8 bolesnika koji su vorikonazol dobivali kao lijek u okviru programa milosrdnog davanja lijeka.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da se metabolizam vorikonazola odvija u jetri putem izoenzima citokroma P450 i to CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

Utvrđen je visok stupanj interindividualne varijabilnosti farmakokinetike vorikonazola.

In vivo ispitivanja ukazuju na značajnu ulogu CYP2C19 u metabolizmu vorikonazola. Taj enzim pokazuje genetski polimorfizam. Primjerice, za očekivati je da će 15-20% azijske populacije biti spori metabolizatori. U bijelaca i crnaca prevalencija sporih metabolizatora iznosi 3-5%. Ispitivanja provedena u zdravih ispitanika, bijelaca i Japanaca, pokazala su da spori metabolizatori imaju prosječno četiri puta veću izloženost vorikonazolu (AUC_{τ}) u odnosu na homozigotne brze metabolizatore. Heterozigotni brzi metabolizatori imaju prosječno dva puta višu izloženost vorikonazolu od homozigotnih brzih metabolizatora.

Glavni metabolit vorikonazola je N-oksid koji čini 72% cirkulirajućih radioaktivno obilježenih metabolita u plazmi. Taj metabolit ima vrlo slabu antimikotičku aktivnost i kao takav ne pridonosi ukupnoj djelotvornosti vorikonazola.

Eliminacija

Vorikonazol se metabolizira u jetri, a manje od 2% od ukupno primijenjene doze eliminira se nepromijenjeno urinom.

Primjenom radioaktivno obilježenog vorikonazola, oko 80% radioaktivnosti pronađeno je u urinu nakon višekratne intravenske primjene, a 83% nakon višekratne oralne primjene. Većina (>94%) ukupne radioaktivnosti izluči se tijekom prvih 96 sati nakon oralne ili intravenske primjene.

Terminalni poluvijek vorikonazola ovisi o dozi i iznosi približno 6 sati nakon oralne doze od 200 mg. Zbog nelinearne farmakokinetike, terminalni poluvijek nije koristan pokazatelj u predviđanju nakupljanja ili eliminacije vorikonazola.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol

Podaci iz ispitivanja s višekratnim oralnim doziranjem lijeka pokazuju da su C_{max} i AUC_{τ} u zdravih mladih žena 83%, odnosno 113% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu uočene značajnije razlike u C_{max} i AUC_{τ} između starijih zdravih muškaraca i starijih zdravih žena (≥ 65 godina).

U kliničkim ispitivanjima doza se nije prilagođavala s obzirom na spol. Sigurnosni profil i koncentracije lijeka u plazmi u muških i u ženskih bolesnika bile su slične. Stoga, prilagodba doze s obzirom na spol nije potrebna.

Stariji bolesnici

Podaci iz ispitivanja s višekratnim oralnim doziranjem lijeka pokazuju da su C_{max} i AUC_{τ} u starijih zdravih muškaraca (≥ 65 godina) bili 61%, odnosno 86% veći u odnosu na vrijednosti dobivene u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nije uočena značajna razlika u C_{max} i AUC_{τ} u starijih zdravih žena (≥ 65 godina) u odnosu na zdrave mlade žene (18-45 godina).

U terapijskim ispitivanjima doza se nije prilagođavala s obzirom na dob. Utvrđeno je korelacija između koncentracije lijeka u plazmi i dobi. Međutim sigurnosni profil vorikonazola u mladih i u starijih bolesnika bio je podjednak pa stoga nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza u djece i adolescenata temelji se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi između 2 i <12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescenata u dobi od 12 do <17 godina. Ispitana je višekratna intravenska primjena vorikonazola u dozi od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dva puta na dan te višekratna oralna

primjena (prašak za oralnu suspenziju) u dozi od 4 mg/kg, 6 mg/kg i 200 mg dva puta na dan u 3 farmakokinetička ispitivanja u djece. U farmakokinetičkom ispitivanju u adolescenata ispitana je intravenska primjena udarne doze od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, nakon koje su intravenski primjenjivane doze od 4 mg/kg dvaput na dan i tablete od 300 mg oralno dvaput na dan. U usporedbi s odraslima, interindividualna varijabilnost bila je veća u pedijatrijskih bolesnika.

Usporedba podataka populacijske farmakokinetičke analize u djece i odraslih pokazala je da je ukupna izloženost (AUC_{τ}) u djece nakon intravenske primjene udarne doze od 9 mg/kg podjednaka izloženosti u odraslih nakon intravenske primjene udarne doze od 6 mg/kg. Ukupna izloženost djece nakon intravenske primjene doze održavanja od 4, odnosno 8 mg/kg dvaput na dan, bila je podjednaka onoj u odraslih nakon intravenske primjene doze od 3, odnosno 4 mg/kg dvaput na dan. Ukupna izloženost u djece nakon oralne primjene doze održavanja od 9 mg/kg (najviše 350 mg) dvaput na dan bila je podjednaka onoj u odraslih nakon oralne primjene doze od 200 mg dvaput na dan. Intravenski primijenjena doza od 8 mg/kg osigurat će dvostruko veću izloženost vorikonazolu nego oralna doza od 9 mg/kg.

Veća intravenska doza održavanja u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle pokazuje da pedijatrijski bolesnici imaju veći eliminacijski kapacitet zbog većeg omjera mase jetre i mase tijela. Međutim, oralna bioraspodivnost može biti ograničena u pedijatrijskih bolesnika s malapsorpcijom i vrlo malom tjelesnom težinom za njihovu dob. U tom se slučaju preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu u većine adolescenata bila je podjednaka onoj u odraslih pri istom režimu doziranja. Međutim, u nekih mladih adolescenata s malom tjelesnom težinom bila je primijećena manja izloženost vorikonazolu nego u odraslih. Vjerojatno je metabolizam vorikonazola u tih adolescenata sličniji onom u djece nego u adolescenata/odraslih. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, adolescenti u dobi od 12 do 14 godina i tjelesne težine manje od 50 kg trebaju primiti doze za djecu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju s jednokratnom oralnom dozom (200 mg) u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom i blagim (klirens kreatinina 41-60 ml/min) do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min), oštećenje funkcije bubrega nije značajnije utjecalo na farmakokinetiku vorikonazola. Vežanje vorikonazola na proteine plazme bilo je slično u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega. Vidjeti preporuke o doziranju i praćenju u dijelu 4.2. i 4.4.

U bolesnika s urednom funkcijom bubrega, poluvijek hidrokisipropilbetadeksa, pomoćne tvari Vorikonazol Pliva 200 mg praška za otopinu za infuziju, iznosio je 1 do 2 sata te nije uočeno nakupljanje nakon ponovljenih dnevnih doza. U zdravih ispitanika i u bolesnika s blagom do teškom insuficijencijom bubrega, većina (>85%) doze hidrokisipropilbetadeksa od 8 g izlučuje se urinom. U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, vrijednosti poluvijeka povećane su u odnosu na normalne vrijednosti i to otprilike dvostruko, četverostruko, odnosno šesterostruko. U tih bolesnika uzastopne infuzije mogu dovesti do nakupljanja hidrokisipropilbetadeksa dok se ne postigne stanje dinamičke ravnoteže. Hidrokisipropilbetadeks se uklanja hemodijalizom, s klirensom od $37,5 \pm 24$ ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon pojedinačne oralne doze vorikonazola (200 mg), AUC je bio za 233% viši u bolesnika s blagim do umjerenom teškim oblikom ciroze jetre (Child-Pugh A i B) u usporedbi s onim u bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na vežanje vorikonazola na proteine.

Nakon višekratnog oralnog doziranja, AUC_{τ} bolesnika s umjerenom teškom cirozom jetre (Child-Pugh B) koji su dobivali dozu održavanja od 100 mg vorikonazola dva puta na dan odgovarala je AUC_{τ} bolesnika s normalnom funkcijom jetre čija je doza održavanja iznosila 200 mg dva puta na dan.

Nema podataka o farmakokinetici vorikonazola u bolesnika s teškom cirozom jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da je jetra ciljni organ toksičnog djelovanja. Kao i kod drugih antimikotika, hepatotoksičnost se javila pri koncentracijama vorikonazola u plazmi koje su bile slične onima pri primjeni terapijskih doza u ljudi. Kod štakora, miševa i pasa uočene su i minimalne promjene nadbubrežne žlijezde vezane uz primjenu vorikonazola. Konvencionalna ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, vorikonazol se pokazao teratogenim u štakora i embriotoksičnim u kunića pri sistemske izloženosti koja odgovara onoj koja se postiže primjenom terapijskih doza u ljudi. U prenatalnim i postnatalnim razvojnim ispitivanjima u štakora pri izloženosti koja je niža od one koja se postiže primjenom terapijskih doza u ljudi, vorikonazol je produžio gestacijski period i trajanje okota, uz otežan okot koji je za posljedicu imao veći mortalitet majki i smanjenje perinatalnog preživljenja mladunčadi. Taj učinak na okot vjerojatno je posljedica mehanizama specifičnih za pojedinu vrstu, uključujući smanjenje razine estradiola, te odgovara učincima ostalih azolnih antimikotika. Primjena vorikonazola nije dovela do pada plodnosti ženki ili mužjaka štakora pri izloženostima sličnima onima u ljudi primjenom terapijskih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilbetadeks
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Vorikonazol se ne smije davati infuzijom kroz istu infuzijsku liniju ili kanilu istovremeno s drugim lijekovima za intravensku primjenu. Potrebno je provjeriti vrećicu kako bi bili sigurni da je infuzija dovršena. Kada je infuzija vorikonazola završena, ista se linija može koristiti za primjenu drugih lijekova za intravensku primjenu.

Krvni pripravci i kratkotrajna infuzija koncentriranih otopina elektrolita: Prije početka terapije vorikonazolom potrebno je korigirati poremećaj ravnoteže elektrolita kao što je hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Vorikonazol se ne smije primijeniti istovremeno s infuzijom krvnih pripravaka ili kratkotrajnom infuzijom koncentriranih otopina elektrolita, čak i ako se koriste dvije odvojene infuzijske linije.

Potpuna parenteralna prehrana: Potpunu parenteralnu prehranu (TPN – engl. *total parenteral nutrition*) nije potrebno prekinuti ako se primjenjuje istovremeno s vorikonazolom, ali treba je primijeniti putem odvojene linije. Ako se primjenjuje putem katetera s višestrukim lumenom, TPN se mora primijeniti putem odvojenog ulaza od onog kojim se primjenjuje vorikonazol. Vorikonazol se ne smije razrjeđivati sa 4,2%-tnom otopinom natrijevog bikarbonata. Kompatibilnost s drugim koncentracijama nije poznata.

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

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

Dokazana kemijska i fizička stabilnost u primjeni je 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, jednom pripremljen, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna bezbojna staklena bočica (staklo tip I) od 25 ml s klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s ružičastom polipropilenskom kapicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prašak se rekonstituira sa ili 19 ml vode za injekcije ili 19 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za infuziju kako bi se dobio volumen od 20 ml čistog koncentrata koji se izvlači iz bočice i sadržava 10 mg/ml vorikonazola. Preporučuje se upotreba standardne štrcaljke od 20 ml (neautomatizirane) kako bi se osiguralo uzimanje točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ili 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za infuziju. Lijek je samo za jednokratnu upotrebu i sav neiskorišteni lijek treba se odbaciti. Smiju se koristiti samo bistre bezbojne ili gotovo bezbojne otopine bez vidljivih čestica.

Za primjenu se potreban volumen pripremljenog koncentrata dodaje preporučenoj kompatibilnoj otopini za infuziju (detaljnije prikazano u nastavku teksta) kako bi se dobila konačna otopina vorikonazola koja sadržava 0,5-5 mg/ml.

Potreban volumen 10 mg/ml koncentrata vorikonazola

Tjelesna težina (kg)	Volumen koncentrata vorikonazola (10 mg/ml) potrebnog za:				
	dozu od 3 mg/kg (broj bočica)	dozu od 4 mg/kg (broj bočica)	dozu od 6 mg/kg (broj bočica)	dozu od 8 mg/kg (broj bočica)	dozu 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 s:

0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju
 Složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju
 5%-tnom glukozom i intravenskom infuzijom Ringerovog laktata
 5%-tnom glukozom i 0,45%-tnom intravenskom infuzijom natrijevog klorida
 5%-tnom intravenskom infuzijom glukoze
 5%-tnom glukozom u 20 mEq intravenske infuzije kalijevog klorida
 0,45%-tnom intravenskom infuzijom natrijevog klorida
 5%-tnom glukozom i 0,9%-tnom intravenskom infuzijom natrijevog klorida

Kompatibilnost vorikonazola s otapalima koja nisu opisana gore ili u dijelu 6.2 nije poznata.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
 Prilaz baruna Filipovića 25
 10 000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-730626706

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19.02.2015./31.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.01.2024.