

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vorikonazol Sandoz 200 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka bočica sadrži do 228,7 mg natrija i 3,4 g natrijeva sulfobutileter β -ciklodekstrina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

- liječenje invazivne aspergiloze.
- liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.
- liječenje teških invazivnih infekcija uzrokovanih kandidom (uključujući *C. krusei*) rezistentnih na flukonazol.
- liječenje teških gljivičnih infekcija uzrokovanih vrstama iz rodova *Scedosporium* i *Fusarium*.

Vorikonazol Sadoz treba primjenjivati prvenstveno u bolesnika s progresivnim, možda i po život opasnim infekcijama.

- Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija visoko rizičnim alogeneičkim hematopoetskim matičnim stanicama (HSCT) primatelja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije započinjanja i tijekom liječenja vorikonazolom potrebno je pratiti i prema potrebi korigirati poremećaje ravnoteže elektrolita poput hipokalijemije, hipomagnezijemije i hipokalcijemije (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se primjenjivati lijek Vorikonazol Sandoz tijekom razdoblja od 1 do 3 sata, uz maksimalnu brzinu infuzije od 3 mg/kg na sat.

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

Liječenje

Odrasli

Liječenje mora započeti primjenom odgovarajuće udarne doze intravenskog ili peroralnog oblika vorikonazola, kako bi se već prvog dana dosegle koncentracije lijeka u plazmi približne onima u stanju dinamičke ravnoteže. S obzirom na visoku bioraspoloživost lijeka nakon peroralne primjene (96%; vidjeti dio 5.2), moguće je prelaziti s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto kada je to klinički indicirano.

Detaljne upute o preporučenom doziranju nalaze se u sljedećoj tablici:

	Intravenski	Peroralno	
		Bolesnici tjelesne težine 40 kg i više*	Bolesnici tjelesne težine 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 dvaput na dan	200 mg dvaput na dan	100 mg dvaput na dan

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

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće, ovisno o pacijentovom kliničkom i mikološkom odgovoru. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu, više od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva pažljivu procjenu ravnoteže koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prilagodba doze (odrasli)

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

Ako je pacijentov odgovor na liječenje neadekvatan, doza održavanja može se povećati na 300 mg dva puta na dan za oralnu primjenu. Za bolesnike koji imaju manje od 40 kg oralna doza može se povećati na 150 mg dva puta dnevno.

Ukoliko pacijent nije u stanju podnijeti liječenje u višim dozama, treba postupno smanjivati oralnu dozu za 50 mg, do doze održavanja od 200 mg dva puta dnevno (ili 100 mg dva puta dnevno za bolesnike koji imaju manje od 40 kg).

U slučaju da se koristi kao profilaksa, pogledajte u nastavku.

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

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

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

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

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

Preporučuje se započeti liječenje intravenskim režimom, a prelazak na peroralnu primjenu treba razmotriti tek kad dođe do značajnog kliničkog poboljšanja. Treba napomenuti da će intravenska doza od 8 mg/kg dovesti do približno dvostruke izloženosti vorikonazolu u odnosu na peroralnu dozu od 9 mg/kg.

Svi ostali adolescenti (12 do 14 godina i \geq 50 kg; 15 do 17 godina neovisno o tjelesnoj težini)
Vorikonazol se treba dozirati kao kod odraslih.

Prilagodba doze (djeca [2 do <12 godina] i mladi adolescenti s niskom tjelesnom težinom [12 do 14 godina, i <50 kg])

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

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

Profilaksa u odraslih i djece

Profilaksu treba započeti na dan transplantacije, a može se davati do 100 dana.

Profilaksa treba biti što je moguće kraća, ovisno o riziku za razvoj invazivne gljivične infekcije (IFI), definirano neutropenijom ili imunosupresijom. Može se nastaviti samo do 180 dana nakon transplantacije u slučaju nastavka imunosupresije ili bolesti graft protiv domaćina (GVHD) (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

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

Molimo pogledati gornji tablični prikaz liječenja.

Trajanje profilakse

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola kad se uzima dulje od 180 dana nije adekvatno istraživana u kliničkim ispitivanjima.

Korištenje vorikonazola u profilaksi dulje od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva pažljivu procjenu ravnoteže koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Sljedeće upute odnose se i na liječenje i na profilaksu

Prilagodba doze

Kod primjene u profilaksi, ne preporučuje se prilagodba doze u slučaju nedostatka djelotvornosti ili ukoliko se jave štetni događaji povezani s liječenjem. U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem, primjena vorikonazola mora se prekinuti i treba se razmotriti primjena alternativnih antimikotika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Prilagodba doze u slučaju istovremene primjene

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

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

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) dolazi do kumulacije intravenskog vehikuluma, natrijevog sulfobutileter β-ciklodekstrina (SBECD). U tih se bolesnika vorikonazol treba primijeniti peroralnim putem osim ako omjer rizika i koristi ne opravdava intravensku primjenu lijeka. Treba pažljivo nadzirati razine kreatinina u serumu tih bolesnika te, porastu li, razmisliti o prelasku na peroralnu primjenu vorikonazola (vidjeti dio 5.2).

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

Intravenski vehikulum SBECD odstranjuje se hemodijalizom, a klirens mu iznosi 55 ml/min.

Oštećenje jetre

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

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

Podaci o sigurnosti Vorikonazol Sandoza u bolesnika s abnormalnim testovima funkcije jetre (aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), alkalna fosfataza (AP) ili ukupan bilirubin > 5 puta od gornje granice normalne vrijednosti) su ograničeni.

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Vorikonazol Sandoz se mora rekonstituirati i razrijediti (vidjeti dio 6.6) prije primjene intravenskom infuzijom. Lijek nije namijenjen za primjenu u obliku bolusne injekcije.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

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

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

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

Istodobna primjena vorikonazola s naloksegolom, supstratom CYP3A4, jer povećane koncentracije naloksegola u plazmi mogu potaknuti pojavu simptoma ustezanja 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

Preosjetljivost

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

Trajanje liječenja

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

Srce i krvne žile

Vorikonazol se povezuje s produljenjem QTc-intervalu. Opisani su rijetki slučajevi torsades de pointes u bolesnika koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i neke dodatne faktore rizika, kao što

su prethodna kardiotskična kemoterapija, kardiomiopatija, hipokalijemija te istodobno uzimanje nekih lijekova koji su mogli pridonijeti nastanku torsades de pointes. Vorikonazol treba primjenjivati uz

oprez u bolesnika s potencijalno proaritmjskim stanjima, kao što su:

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

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom primjene intravenskog oblika vorikonazola zabilježene su reakcije povezane s infuzijom, pretežno navale crvenila i mučnina. Ovisno o težini simptoma, treba razmotriti potrebu za prestankom liječenja (vidjeti dio 4.8).

Hepatotoksičnost

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

Praćenje funkcije jetre

U bolesnika koji uzimaju Vorikonazol Sandoz mora se pažljivo pratiti hepatotoksičnost. Kliničko zbrinjavanje trebalo bi uključivati laboratorijsku procjenu funkcije jetre (osobito AST-a i ALT-a) na samom početku uzimanja lijeka Vorikonazol Sandoz i zatim barem svaki tjedan tijekom prvog mjeseca uzimanja. Liječenje bi trebalo trajati što je kraće moguće, međutim ako se ono temelji na procjeni koristi i rizika, liječenje se nastavlja (vidjeti dio 4.2), a učestalost praćenja se može smanjiti na mjesečne provjere ako nema promjena u testovima funkcije jetre.

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povišeni, mora se prekinuti uzimanje lijeka Vorikonazol Sandoz, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za bolesnika opravdava nastavak korištenja.

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

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost
Uz to, Vorikonazol Sandoz se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfiririja. Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene lijeka Vorikonazol Sandoz, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te koriste zaštitnu odjeću i sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF).
- Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC, engl. squamous cell carcinoma)

Karcinom skvamoznih stanica kože (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene lijeka Vorikonazol Sandoz i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena lijeka Vorikonazol Sandoz, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. Vorikonazol Sandoz 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) poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom Vorikonazol Sandoz 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 lijeka Vorikonazol Sandoz.

Nuspojave vezane uz vid

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

Bubrežne nuspojave

Tijekom primjene lijeka Vorikonazol Sandoz u teških je bolesnika zamijećeno akutno zatajenje bubrega. Tijekom liječenja vorikonazolom bolesnici će vjerojatno istodobno primiti neki nefrotoksičan lijek i imati popratnu bolest koja može dovesti do slabljenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Nadzor bubrežne funkcije

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg poremećaja bubrežne funkcije. To uključuje laboratorijske pretrage, a naročito određivanje vrijednosti kreatinina u serumu.

Nadzor funkcije gušterače

Bolesnike, pogotovo djecu, u kojih postoje faktori rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna kemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica) treba pomno nadzirati tijekom liječenja lijekom Vorikonazol Sandoz. Pri ovakvom kliničkom stanju može se razmotriti praćenje vrijednosti amilaza ili lipaza u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola u pedijatrijskih ispitanika mlađih od dvije godine nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Vorikonazol je indiciran u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina. Visoka učestalost povišenih jetrenih enzima zabilježena je u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.8).

Funkciju jetre je potrebno pratiti i u djece i u odraslih. Bioraspoloživost nakon peroralne primjene može biti ograničena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina ako imaju malapsorpciju ili premalu tjelesnu težinu za dob. U takvim se slučajevima preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

- Ozbiljne kožne nuspojave (uključujući SCC)
Učestalost fototoksičnih reakcija veća je u pedijatrijskoj populaciji. Kao što je razvoj SCC prijavljen, stroge mjere za fotoprotekciju obavezne su u ovoj populaciji bolesnika. U djece koja su doživjela fotoreakciju poput lentiga ili pjega, izbjegavanje sunca i dermatološko praćenje se preporučuju čak i nakon prekida terapije.

Profilaksa

U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem (hepatotoksičnost, teške kožne reakcije uključujući fototoksičnost i SCC, teške ili produljene vizualne poremećaje i periostitis), prekid uzimanja vorikonazola i korištenje drugih antimikotika mora se uzeti u obzir.

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

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

Glasdegib (supstrat CYP3A4)

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

Inhibitori tirozin kinaze (supstrat CYP3A4)

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

Rifabutin (snažan induktor CYP450)

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

Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

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

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina):

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

Metadon (supstrat CYP3A4)

Budući da je nakon istodobne primjene s vorikonazolom došlo do povećanja razine metadona, kod istodobne primjene metadona i vorikonazola preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnih učinaka povezanih s metadonom, uključujući produljenje QTc-intervalu. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

Opijati kratkog djelovanja (supstrati CYP3A4)

Kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom, treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i ostalih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil) (vidjeti dio 4.5). Budući da je poluvijek alfentanila četverostruko produljen kada se primjenjuje istodobno s vorikonazolom, a u neovisnom je objavljenom ispitivanju istodobna primjena vorikonazola s fentanilom rezultirala povećanjem prosječnog $AUC_{0-\infty}$ fentanila, možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (uključujući dulji nadzor respiratorne funkcije).

Opijati dugog djelovanja (supstrati CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Vorikonazol Sandoz sadrži natrij i natrij sulfobutileter β -ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži do 228,7 mg natrija po bočici, što odgovara 11,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 3,4 g natrijeva sulfobutileter β -ciklodekstrina u svakoj bočici. U bolesnika s umjerenom do teškom bubrežnom disunkcijom može doći do akumulacije ciklodekstrina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vorikonazol se metabolizira putem izoenzima citokroma P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 i inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu povisiti, a njihovi induktori sniziti koncentraciju vorikonazola u plazmi, a vorikonazol potencijalno može povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih izoenzima citokroma P450, što se osobito odnosi na tvari koje se metaboliziraju putem CYP3A4 jer je vorikonazol jak inhibitor CYP3A4 iako je povećanje AUC-a ovisno o supstratu (vidjeti tablicu u nastavku). Ako nije navedeno drugačije, ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su u zdravih odraslih muškaraca, uz višekratnu primjenu peroralne doze vorikonazola od 200 mg dvaput na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Ti su rezultati važni i za druge populacije i puteve primjene.

Vorikonazol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji produljuju QT-interval. Istodobna primjena je kontraindicirana kada postoji mogućnost da će vorikonazol povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju pomoću izoenzima CYP3A4 (određeni antihistaminici, kinidin, cisaprid, pimoziid i ivabradin) (vidjeti u nastavku i dio 4.3).

Tablica interakcija

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

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

Lijek [Mehanizam interakcije]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Astemizol, cisaprid, pimoziid, kinidin, terfenadin i ivabradin [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-interval, a u rijetkim slučajevima i do torsades de pointes.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (npr. fenobarbital, mefobarbital) [snažni induktori CYP450]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Lijek <i>[Mehanizam interakcije]</i>	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<p>Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) <i>[induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]</i></p> <p>Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID[*]</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID^{**}</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_τ ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUC_τ ↓ 77%</p> <p>U usporedbi s dozom efavirena od 600 mg QD: Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_τ ↑ 17%</p> <p>U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID: Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_τ ↓ 7%</p>	<p>Primjena standardnih doza vorikonazola sa dozama efavirena (400 mg QD ili više) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirena snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, treba se vratiti na početnu dozu efavirena (vidjeti dio 4.2 i 4.4).</p>
<p>Ergot alkaloidi (npr. ergotamin i dihidroergotamin) <i>[supstrati CYP3A4]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.</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 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>

Lijek [<i>Mehanizam interakcije</i>]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<p>Rifabutin [<i>snažan induktor CYP450</i>]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC_τ ↓ 78%</p> <p>U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol AUC_τ ↓ 32%</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_τ ↑ 331% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol AUC_τ ↑ 87%</p>	<p>Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja.</p> <p>Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).</p> <p>Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) [<i>snažan induktor CYP450</i>]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC_τ ↓ 96%</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [<i>snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4</i>]</p> <p>Visoka doza (400 mg BID)</p> <p>Niska 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>Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.</p>
<p>Gospina trava [<i>induktor CYP450; induktor P-glikoproteina</i>]</p> <p>300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju: Vorikonazol AUC_{0-∞} ↓ 59%</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>

Lijek [<i>Mehanizam interakcije</i>]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Tolvaptan [supstrat CYP3A]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti olvaptana u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Venetoklaks [supstrat CYP3A]	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksa sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
Flukonazol (200 mg QD) [<i>inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4</i>]	Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
Fenitoin [<i>supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450</i>] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoin C_{max} ↑ 67% Fenitoin AUC_{τ} ↑ 81% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID: Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39%	Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika s manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).

Lijek <i>[Mehanizam interakcije]</i>	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Letermovir [induktor CYP2C9 i CYP2C19]	Vorikonazol C_{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonazol C_{12} ↓ 51%	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovinom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.
Glasdegib [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervalu.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Inhibitori tirozin kinaze (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 tirozinkinaze (vidjeti dio 4.4).
Antikoagulansi Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) [supstrat CYP2C9] Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (npr. fenpropukumon, acenokumarol) [supstrati CYP2C9 i CYP3A4]	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko. Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.
Ivacaftor [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije ivacaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.	Preporučuje se smanjenje doze ivacaftora.

Lijek <i>[Mehanizam interakcije]</i>	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<p>Benzodiazepini <i>[supstrati CYP3A4]</i></p> <p>Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski)</p> <p>Midazolam (jedna doza od 7,5 mg peroralno)</p> <p>Drugi benzodiazepini (npr. triazolam, alprazolam)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 puta</p> <p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 puta Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 puta</p> <p>Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.</p>

Lijek [Mehanizam interakcije]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<p>Imunosupresivi [supstrati CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (jedna doza od 2 mg)</p> <p>Everolimus [također supstrat P-glikoproteina]</p> <p>Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)</p> <p>Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju: Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta</p> <p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 17% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).</p> <p>Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo kontrolirati razinu ciklosporina. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine ciklosporina i po potrebi povećati doza.</u></p> <p>Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na jednu trećinu prijašnje doze i pažljivo kontrolirati razinu takrolimusa. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine takrolimusa i po potrebi povisiti doza.</u></p>
<p>Opijati dugog djelovanja [supstrati CYP3A4]</p> <p>Oksikodon (jedna doza od 10 mg)</p>	<p>U neovisnom objavljenom ispitivanju: Oksikodon C_{max} ↑ 1,7-puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-puta</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.</p>

Lijek <i>[Mehanizam interakcije]</i>	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Metadon (32-100 mg QD) <i>[supstrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktivni) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QTc-intervalu. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) <i>[supstrati CYP2C9]</i> Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAIL-om. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonске pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Oralni kontraceptivi* <i>[supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretisteron C_{max} ↑ 15% Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Opijati kratkog djelovanja <i>[supstrati CYP3A4]</i> Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju: Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.

Lijek [<i>Mehanizam interakcije</i>]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Statini (npr. lovastatin) [<i>supstrati CYP3A4</i>]	Iako ova interakcija nije klinički ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.
Sulfonilureje (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [<i>supstrati CYP2C9</i>]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureja u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.
Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [<i>supstrati CYP3A4</i>]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaze (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [<i>supstrati i inhibitori CYP3A4</i>]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [<i>supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450</i>]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o učinku efavirenza na vorikonazol upućuju na to NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Tretinoin [<i>supstrat CYP3A4</i>]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Cimetidin (400 mg BID) [<i>nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH</i>]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Nije potrebna prilagodba doze.
Digoksin (0,25 mg QD) [<i>supstrat P-glikoproteina</i>]	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Indinavir (800 mg TID) [<i>inhibitor i supstrat CYP3A4</i>]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

Lijek <i>[Mehanizam interakcije]</i>	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Makrolidni antibiotici Eritromicin (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> Azitromicin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.
Mikofenolna kiselina (jedna doza od 1 g) <i>[supstrat UDP-glukuronil transferaze]</i>	Mikofenolna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolna kiselina AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Kortikosteroidi Prednizolon (jedna doza od 60 mg) <i>[supstrat CYP3A4]</i>	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze. Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu npr. budezonid i intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) <i>[povisuje želučani pH]</i>	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Flukloksacilin <i>[induktor CYP450]</i>	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.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Vorikonazol Sandoz u trudnica.

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

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

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi uvijek moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje

Nije se ispitivalo izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja lijekom Vorikonazol Sandoz.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil vorikonazola kod odraslih temelji se na objedinjoj bazi podataka o sigurnosti primjene u više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odrasla bolesnika u terapijskim kliničkim ispitivanjima) i dodatnih 270 odraslih u profilaktičkim ispitivanjima. Riječ je o heterogenoj populaciji sastavljenoj od bolesnika s malignim hematološkim bolestima, bolesnika s kandidijazom jednjaka i refraktornim gljivičnim infekcijama zaraženih virusom HIV-a, bolesnika bez neutropenije s kandidemijom ili aspergilozom te zdravih dobrovoljaca.

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

Nuspojave su općenito bile blage do umjereno teške. Nisu uočene klinički značajne razlike kad su se podaci o sigurnosti primjene analizirali s obzirom na dob, rasu ili spol.

Tablični prikaz nuspojava

S obzirom da je većina ispitivanja bila otvorenog tipa, u sljedećoj su tablici navedene nuspojave svih uzroka i kategorija učestalosti u 1873 odrasle osobe iz kombiniranih terapijskih (1603) i profilaktičkih (270) ispitivanja, razvrstane prema organskim sustavima.

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

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

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

Organski sustav	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
Često	sinusitis
Manje često	pseudomembranski kolitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	agranulocitoza ¹ , pancitopenija, leukopenija, trombocitopenija ² , anemija
Manje često	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija
Rijetko	diseminirana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	preosjetljivost
Rijetko	anafilaktoidna reakcija
Neoplazme benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	karcinom skvamoznih stanica*(uključujući kožni SCC <i>in situ</i> ili Bowenovu bolest)
Endokrini poremećaji	
Manje često	insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam
Rijetko	hipertireoidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	periferni edem
Često	hipoglikemija, hipokalemija, hiponatremija
Psijhijatrijski poremećaji	
Često	depresija, halucinacije, anksioznost, nesanicna, agitacija, smetenost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja
Često	konvulzije, sinkopa, omaglica, tremor, parestezija, somnolencija, hipertonija ³
Manje često	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidni poremećaji ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija
Rijetko	jetrena encefalopatija, sindrom Guillain-Barré, nistagmus
Poremećaji oka	
Vrlo često	oštećenje vida ⁶
Često	krvarenje u retini
Manje često	papiloedem ⁸ , poremećaj vidnog živca ⁷ , okulogorična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis
Rijetko	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice
Poremećaji uha i labirinta	

Manje često	hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus
Srčani poremećaji	
Često	supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija
Manje često	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT intervala u elektrokardiogramu, supraventrikularna tahikardija
Rijetko	torsades de pointes, kompletni atrioventrikularni blok, blok provodnog sustava srca, nodalni ritam
Krvožilni poremećaji	
Manje često	hipotenzija, flebitis
Rijetko	tromboflebitis, limfangitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	respiratorni distress ⁹
Često	akutni respiratorni distress sindrom, edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev
Često	heilitis, gingivitis, dispepsija, konstipacija
Manje često	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre
Često	žutica, žutica kolestatska, hepatitis ¹⁰
Manje često	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip
Često	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulo-papularni osip, pruritus, eritem
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem
Rijetko	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, aktinična keratoza*, pseudoporfirija, multififormni pseudoporfirijski eritem, psorijaza, reakcija na koži
Nepoznato	kožni lupus eritematodes *, pjege *, lentigo*
Poremećaj mišićno- koštanog i sustava i vezivnog tkiva	
Često	bol u leđima
Manje često	artritis
Nepoznato	periostitis
Poremećaj bubrega i mokraćnog sustava	
Često	akutno zatajenje bubrega, hematurija
Manje često	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija
Često	bol u prsištu, edem lica ¹¹ , zimica, astenija

Manje često	reakcija na mjestu davanja infuzije, bolest nalik gripi
Pretrage	
Često	povišene vrijednosti kreatinina u krvi
Manje često	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola u krvi

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje imunosnu trombocitopeničnu purpuru.

³ Uključuje zakočenost šije i tetaniju.

⁴ Uključuje hipoksično-ishemijsku encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

⁶ Vidjeti dio 4.8 "Oštećenje vida".

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

⁸ Vidjeti dio 4.4.

⁹ Uključuje dispneju i egzercionalnu dispneju.

¹⁰ Uključuje lijekom uzrokovano oštećenje jetre, toksični hepatitis, hepatocelularnu ozljedu i hepatotoksičnost.

¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i edem usta.

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje vida

U kliničkim ispitivanjima, oštećenja vida (uključujući zamagljen vid, fotofobiju, kloropsiju, kromatopsiju, daltonizam, cianopsiju, poremećaj oka, halo vid, noćnu sljepoću, oscilopsiju, fotopsiju, iskričav skotom, smanjenje oštine vida, vizualne svjetline, defekte vidnog polja, staklaste nakupine i ksantopsiju) povezani s primjenom vorikonazola bili su vrlo česti. Ta su oštećenja vida bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina ih se spontano povukla u roku od 60 minuta te nisu primijećeni klinički značajni dugoročni poremećaji vida. Postoje dokazi o smanjenju intenziteta poremećaja vida kod primjene višekratnih doza vorikonazola. Oštećenja vida su uglavnom bila blaga, rijetko su doveli do prekida primjene lijeka i nisu bili povezani s dugoročnim posljedicama. Moguće je da su povezani s višim koncentracijama lijeka u plazmi i/ili višim dozama.

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

Zabilježeni su slučajevi nakon stavljanja lijeka u promet o produženim vizualnim nuspojavama (vidjeti dio 4.4).

Kožne reakcije

Kožne su reakcije bile vrlo česte u bolesnika liječenih vorikonazolom u kliničkim ispitivanjima, no to su bili bolesnici s ozbiljnim osnovnim bolestima koji su istodobno primali velik broj lijekova. U većini slučajeva radilo se o blagim do umjereno teškim osipima. Bolesnici su tijekom primjene lijeka Vorikonazol Sandoz razvijali ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (manje često), toksičnu epidermalnu nekrolizu (rijetko) i multiformni eritem (rijetko).

Ako se u bolesnika pojavi osip, treba ga pomno nadzirati te prekinuti primjenu lijeka Vorikonazol Sandoz u slučaju progresije lezija. Opisane su i reakcije fotoosjetljivosti, kao što su pjege, lentigo i aktinične keratoze, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

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

Testovi funkcije jetre

Ukupna incidencija povećanja vrijednosti transaminaza > 3 x ULN (ne uključujući nužno nuspojavu) u kliničkim ispitivanjima iznosila je 18,04% (319/1768) u odraslih i 25,8% (73/283) u pedijatrijske populacije koji su primili vorikonazol za kombiniranu terapijsku i profilaktičnu primjenu. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre povezani s višim koncentracijama vorikonazola u plazmi i/ili višim dozama. Većina odstupanja vrijednosti parametara funkcije jetre se tijekom primjene lijeka normalizirala bez prilagodbe doze, ili nakon prilagodbe doze, uključujući i prekid primjene lijeka. U bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolešću liječenje vorikonazolom se povezivalo sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Tu se ubrajaju slučajevi žutice te hepatitis i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom

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

Profilaksa

U otvorenom, usporednom, multicentričnom istraživanju koje je uspoređivalo vorikonazol i itrakonazol kao primarnu profilaksu u odraslih i adolescenata alogenskih HSCT primatelja bez prethodno dokazane ili vjerojatne IFI, trajni prekid vorikonazola zbog nuspojava je zabilježen u 39,3% ispitanika u odnosu na 39,6% ispitanika s itrakonazolom. Liječenje pojave jetrenih nuspojava rezultirao je trajnim prekidom istraživanja lijekova za 50 ispitanika (21,4%) liječenih vorikonazolom i za 18 osoba (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 primali vorikonazol za profilaksu (183) i terapijsku upotrebu (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola također je istražena na 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <12 godina u programu milosrdne primjene lijeka. Sve u svemu, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, zabilježen je trend prema većoj učestalosti povećanih jetrenih enzima, prijavljeno kao nuspojave u kliničkim ispitivanjima, u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle osobe (povišene transaminaze u 14,2% u pedijatriji u odnosu na 5,3% u odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća pojavnost kožnih reakcija (poglavito eritema) u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobivala vorikonazol u okviru programa milosrdne primjene lijeka zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se nije mogla isključiti povezanost s vorikonazolom): reakcija fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje vrijednosti bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), papiloedem (1). bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1) i papiloedem (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

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

Antidot za vorikonazol nije poznat.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Intravenski vehikulum SBECD odstranjuje se hemodijalizom klirensom od 55 ml/min. U slučaju predoziranja hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju vorikonazola i SBECD-a iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sistemsku primjenu – derivati triazola.

ATK oznaka: J02AC03

Mehanizam djelovanja

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

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

Podešavanje doze nije istraživano u studijama profilakse.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Klinička je djelotvornost, definirana kao 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* i za ograničen broj *C.*

dublinskiensis, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, vrste iz roda *Scedosporium* uključujući *S. apiospermum*, *S. prolificans* te vrste iz roda *Fusarium*.

Ostale liječene gljivične infekcije (često s ili djelomičnim ili potpunim odgovorom) obuhvaćaju izolirane slučajeve infekcija uzrokovanih vrstama iz roda *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, vrstama iz roda *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, vrstama iz roda *Penicillium* uključujući *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* i vrstama iz roda *Trichosporon*, uključujući *T. beigelii*.

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

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

Granične vrijednosti

Prije početka liječenja treba uzeti uzorke za mikokulturu i druge relevantne laboratorijske pretrage (serologija, histopatologija) kako bi se izoliralo i identificiralo uzročnike. S liječenjem se može započeti prije nego budu poznati rezultati kulture i drugih laboratorijskih pretraga; međutim, kad ti rezultati budu poznati, 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 minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) vorikonazola za sve navedene vrste iznose manje od 1 mg/l.

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

EUCAST granične vrijednosti

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

Granične vrijednosti nevezane za vrstu ⁶	Nedovoljno dokaza ⁵	Nedovoljno dokaza ⁵
<p>¹ 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 se 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 24 MIK vrijednosti bile niže od ili jednake epidemiološkim graničnim vrijednostima. Stoga se populacije „divljeg tipa“ vrsta <i>C. albicans</i>, <i>C. dubliniensis</i>, <i>C. parapsilosis</i> i <i>C. tropicalis</i> smatraju osjetljivim.</p> <p>² Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito veće nego one za <i>C. albicans</i>.</p> <p>³ Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih /farmakodinamičkih podataka i ne ovise o distribucijama MIK vrijednosti određenih vrsta iz roda <i>Candida</i>. One se primjenjuju samo kod organizama koji nemaju određene granične vrijednosti.</p> <p>⁴ 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“.</p> <p>⁵ Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito za jedno dvostruko razrjeđivanje veće nego one zabilježene kod <i>A. fumigatus</i>.</p> <p>⁶ Nisu utvrđene granične vrijednosti nevezane za vrstu.</p>		

Kliničko iskustvo

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

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

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

Zadovoljavajući opći odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje svih simptoma bolesti kao i rendgenskih/bronhoskopskih promjena prisutnih na početku liječenja) uočen je u 53% bolesnika liječenih vorikonazolom u usporedbi s 31% bolesnika liječenih usporednim lijekom. Stopa 84-dnevnog preživljenja je kod primjene vorikonazola bila statistički značajno veća od one kod primjene usporednog lijeka, a pokazala se i klinički i statistički značajna korist vorikonazola s obzirom na vrijeme do nastupa smrti i vrijeme do prekida terapije zbog toksičnih učinaka lijeka.

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

U ispitivanju su bili uključeni bolesnici s aspergilozom mozga, sinusa, pluća ili diseminiranom aspergilozom koji su imali transplantaciju koštane srži ili solidnih organa, ili su bolovali od hematoloških malignih bolesti, karcinoma i AIDS-a.

Kandidemija u bolesnika bez neutropenije

Djelotvornost vorikonazola u odnosu na primjenu režima liječenja amfotericinom B nakon kojeg se davao flukonazol u primarnom liječenju kandidemije dokazana je u otvorenom komparativnom ispitivanju. U ispitivanje je bilo uključeno 370 bolesnika (starijih od 12 godina) s dokazanom kandidemijom no bez neutropenije, od kojih je njih 248 liječeno vorikonazolom. Devet ispitanika iz skupine liječene vorikonazolom i pet iz skupine liječene amfotericinom B pa potom flukonazolom, imali su i mikološki dokazanu infekciju dubokih tkiva. Bolesnici sa zatajenjem bubrega nisu bili uključeni u ispitivanje. Medijan trajanja liječenja u obje je terapijske skupine iznosio 15 dana. U primarnoj je analizi, a prema kriterijima Povjerenstva za analizu rezultata (engl. *Data Review Committee - DRC*) koje nije znalo koji su lijek ispitanici uzimali, uspješan odgovor definiran 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 12 tjedana po završetku liječenja ubrojani su među one koji nisu odgovorili na liječenje. U toj je analizi uspješan odgovor na liječenje utvrđen u 41% bolesnika u obje skupine.

U sekundarnoj analizi u kojoj su korištene ocjene DRC-a u posljednjoj ocjenjivoj vremenskoj točki (završetak liječenja, odnosno 2, 6 ili 12 tjedana po završetku liječenja), stopa uspješnog odgovora u skupini liječenoj vorikonazolom iznosila je 65%, a u skupini liječenoj amfotericinom B pa potom flukonazolom 71%. Procjena ispitivača o uspješnom ishodu u svakoj od navedenih vremenskih točaka prikazana je u sljedećoj tablici:

Vremenska točka	vorikonazol (N=248)	amfotericin B → flukonazol(N=122)
Završetak liječenja	178 (72%)	88 (72%)
2 tjedna po završetku liječenja	125 (50%)	62 (51%)
6 tjedna po završetku liječenja	104 (42%)	55 (45%)
12 tjedna po završetku liječenja	104 (42%)	51 (42%)

Ozbiljne refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

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

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*

Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljiva:

Vrste iz roda *Scedosporium*: Uspješan odgovor na liječenje vorikonazolom postignut je u 16 (6 potpunih, 10 djelomičnih odgovora) od 28 bolesnika s infekcijom uzročnika *S. apiospermum* te u 2 (oba djelomična odgovora) od 7 bolesnika s infekcijom uzročnika *S. prolificans*. Uz to, uspješan odgovor je zabilježen i u 1 od 3 bolesnika s infekcijama izazvanima više nego jednim uzročnikom, uključujući i nekim od vrsta iz roda *Scedosporium*.

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

U većine bolesnika liječenih vorikonazolom zbog spomenutih rijetkih infekcija prethodno liječenje drugim antimikoticima nije bilo uspješno ili ih nisu podnosili.

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – efikasnost vorikonazola u HSCT primatelja bez prethodno dokazane ili vjerojatne IFI

Vorikonazol je uspoređivan s itrakonazolom u primarnoj profilaksi u otvorenom, usporednom, multicentričnom istraživanju u odraslih i adolescenata alogenskih HSCT primatelja bez prethodno dokazane ili vjerojatne IFI. Uspjeh je definiran kao sposobnost da se nastavi ispitivanje profilakse lijeka 100 dana nakon HSCT (bez zaustavljanja za > 14 dana) i preživljavanje bez dokazane ili vjerojatne IFI 180 dana nakon HSCT. Modificirana namjera-za-liječenje (MNZL) skupina uključivala je 465 alogenskih HSCT primatelja od kojih je 45% pacijenata imalo AML. Od svih pacijenata 58% bili su podvrgnuti uvjetima mijeloablativnog kondicioniranja. Profilaksa sa ispitivanim lijekom započela je odmah nakon HSCT: 224 primilo je vorikonazol i 241 je primilo itrakonazol. Medijan trajanja studije profilakse lijeka bila je 96 dana za vorikonazol i 68 dana za itrakonazol u MNZL grupi.

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

Ishodi studije	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlika u omjerima i interval pouzdanosti (IP) od 95%	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 studije profilakse lijeka	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
Razvili dokazani ili vjerojatni IFI do dana 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,1% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Nastala dokazana ili vjerojatna IFI do dana 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Nastala dokazana ili vjerojatna IFI tijekom uzimanja ispitivanog lijeka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primarni ishod istraživanja

** Razlika u omjeru, 95% PI i p-vrijednosti dobivenih nakon podešavanja randomizacije

Proboj IFI stope na dan 180 i primarni ishod studije, što je Uspjeh na dan 180, za pacijente s AML i mijeloablativnim uvjetima kondicioniranja, prikazan je u donjoj tablici:

AML

Ishodi studije	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlika u omjerima i interval pouzdanosti (IP) od 95%
Proboj IFI – 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 istraživanja

** Korištenje margine od 5%, dokazana je neinferiornost

*** Razlika u omjerima, 95% IP nakon prilagodbe za randomizaciju

Mijeloablativni uvjeti kondicioniranja

Ishod studije	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlika u omjerima i interval pouzdanosti od 95%
Proboj IFI – 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 istraživanja

** Korištenje margine od 5%, dokazana je neinferiornost

*** Razlika u omjerima 95% IP nakon prilagodbe za randomizaciju

Sekundarna profilaksa IFI - efikasnost u HSCT primatelja uz prethodno dokazanu ili vjerojatnu IFI Vorikonazol je istraživao kao sekundarna profilaksa u otvorenom, nekomparativnom, multicentričnom istraživanju odraslih alogenskih HSCT primatelja uz prethodnu dokazanu ili vjerojatnu IFI. Primarni cilj bio je učestalost pojave dokazanim i vjerojatnim MFI tijekom prve godine nakon HSCT. MNZL grupa uključivala je 40 bolesnika s prethodnom IFI, uključujući i 31 s aspergilozom, 5 s kandidijazom, i 4 s drugim IFI. Medijan trajanja studije profilakse lijeka je 95,5 dana u MNZL grupi. Dokazani ili vjerojatni IFI razvijen je u 7,5% (3/40) bolesnika tijekom prve godine nakon HSCT, uključujući i jednu kandidemiju, jednu scedoporozu (oba recidiva iz prethodnog IFI), i jednu zigomikozu. Stopa preživljavanja na dan 180 bila je 80,0% (32/40), a u jednoj godini bila je 70,0% (28/40).

Trajanje liječenja

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

Pedijatrijska populacija

Pedeset i tri pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do <18 godina bili su liječeni s vorikonazolom u dva prospektivna, otvorena, nekomparativna, multicentrična klinička ispitivanja. Jedna studija upisala je 31 bolesnika s mogućom, dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom (IA), od kojih je 14 pacijenata imalo dokazanu ili vjerojatnu IA i bili su uključeni u analizu učinkovitosti MNZL. Druga studija upisala je 22 bolesnika s invazivnom kandidijazom, uključujući kandidemiju (IKK) i kandidijazu jednaka zahtijevajući bilo osnovnu ili spašavajuću terapiju, od kojih je 17 bilo uključeno u analizu učinkovitosti MNZL. Za pacijente s IA ukupna stopa globalnog odgovora na 6 tjedana bila je 64,3% (9/14), globalna stopa odgovora bila je 40% (2/5) za bolesnike 2 do <12 godina i 77,8% (7/9) za bolesnike od 12 do <18 godina starosti. U bolesnika s IKK globalna stopa odgovora na EOT bila je 85,7% (6/7), a za pacijente s kandidijazom jednaka globalna stopa odgovora na EOT 70% (7/10). Ukupna stopa odgovora (IKK i kandidijaza jednaka zajedno) bila je 88,9% (8/9) za 2 do <12 godina starosti i 62,5% (5/8) za 12 do <18 godina starosti.

Klinička ispitivanja u kojima je ispitivan QTc-interval

U placebom kontroliranom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju s jednokratnom dozom lijeka praćen je učinak lijeka na QTc-interval u zdravih dobrovoljaca. Ispitivanje je provedeno sa 3 različite peroralne doze vorikonazola i ketokonazolom. Srednja vrijednost maksimalnog produljenja QTc-intervalu u odnosu na početne vrijednosti, korigirana za placebo, iznosila je 5,1 ms kod primjene doze vorikonazola od 800 mg, 4,8 ms kod primjene doze od 1200 mg te 8,2 ms kod primjene doze od 1600 mg, dok je kod primjene ketokonazola u dozi od 800 mg produljenje iznosilo 7,0 ms. Niti u jednog ispitanika iz bilo koje skupine se QTc-interval nije produljio za ≥ 60 ms u odnosu na početnu

vrijednost. Niti u jednog ispitanika nije primijećeno produljenje intervala preko potencijalno klinički značajnog praga od 500 ms.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička obilježja

Određena je farmakokinetika vorikonazola u zdravih ispitanika, u posebnim populacijskim skupinama te u bolesnika. Tijekom 14-dnevne peroralne primjene vorikonazola u dozi od 200 ili 300 mg dvaput na dan u bolesnika s rizikom za razvoj aspergiloze (uglavnom bolesnika s malignim neoplazmama limfatičkog i hematopoetskog sustava) opažena farmakokinetička svojstva - brza i stabilna apsorpcija, kumulacija i nelinearna farmakokinetika - odgovarala su onima opaženima u zdravih ispitanika.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_{τ}) za 2,5 puta. Peroralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost vorikonazolu kao kod intravenske primjene doze od 3 mg/kg. Peroralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost kao kod intravenske primjene doze od 4 mg/kg. Kada se primjenjuju preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže postižu se tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

Apsorpcija

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

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

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

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

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

Eliminacija

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

Nakon primjene doze radioaktivno obilježenog vorikonazola približno se 80% radioaktivnosti nađe u mokraći nakon višekratne intravenske primjene, a 83% u mokraći nakon višekratne peroralne primjene. Većina (> 94%) ukupne radioaktivnosti izluči se tijekom prvih 96 sati i nakon peroralne i nakon intravenske primjene.

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol

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

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

Starije osobe

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

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

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze u djece i adolescenata temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescentnih bolesnika u dobi 12 do < 17 godina.

Primjena višekratnih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dvaput na dan te višekratnih peroralnih doza (koristeći prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg i 6 mg/kg te 200 mg dvaput na dan ocijenjena je u 3 pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u adolescenata ocijenjena je primjena intravenske udarne doze od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, nakon čega je slijedila intravenska doza od 4 mg/kg dvaput na dan i peroralna primjena tableta od 300 mg dvaput na dan. U usporedbi s odraslima, u pedijatrijskih je bolesnika zabilježena veća varijabilnost između ispitanika.

Usporedba farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji pokazala je da je predviđena ukupna izloženost (AUC_{τ}) u djece nakon intravenske primjene udarne doze od 9 mg/kg bila usporediva s onom u odraslih nakon intravenske primjene udarne doze od 6 mg/kg.

Predviđena ukupna izloženost u djece nakon i.v. primjene doze održavanja od 4 mg/kg dvaput na dan bila je usporediva s onom u odraslih nakon i.v. primjene 3 mg/kg dvaput na dan, dok je izloženost u djece nakon i.v. primjene doze od 8 mg/kg dvaput na dan bila usporediva s onom u odraslih nakon i.v. primjene doze od 4 mg/kg dvaput na dan. Predviđena ukupna izloženost u djece nakon primjene peroralne doze održavanja od 9 mg/kg (najviše 350 mg) dvaput na dan bila je usporediva s onom u odraslih nakon peroralne primjene doze od 200 mg dvaput na dan. Primjenom intravenske doze od 8 mg/kg omogućuje se približno dvostruko veća izloženost vorikonazolu u odnosu na peroralnu dozu od 9 mg/kg.

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

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

Oštećenje bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (razine kreatinina u serumu > 2,5 mg/dl) dolazi do akumulacije intravenskog vehikuluma SBECD-a (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)..

Oštećenje jetre

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

mužjaka i ženski štakora pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza.

Pretklinički podaci o intravenskom vehikulumu SBECD-u pokazali su da su glavni učinci bili vakuolizacija epitela mokraćnog sustava i aktiviranje makrofaga u jetri i plućima u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza. S obzirom da je rezultat GPMT testa (testa senzibilizacije na zamorcima) bio pozitivan, liječnici propisivači moraju imati na umu da intravenski oblik vorikonazola može izazvati reakcije preosjetljivosti. Standardna ispitivanja genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti pomoćne tvari SBECD-a nisu otkrila poseban rizik za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti SBECD-a. Pokazalo se da je onečišćenje prisutno u SBECD-u alkilirajuća mutagena tvar, dokazano kancerogena u glodavaca. To onečišćenje treba smatrati tvari s kancerogenim potencijalom u ljudi. U svjetlu tih podataka, liječenje intravenskim oblikom ne smije trajati dulje od 6 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev sulfobutyleter β -ciklodekstrin (SBE- β -CD)

6.2 Inkompatibilnosti

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

Krvni pripravci i kratkotrajna infuzija koncentriranih otopina elektrolita: Poremećaje elektrolita poput hipokalijemije, hipomagnezijemije i hipokalcijemije treba korigirati prije započinjanja liječenja vorikonazolom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Vorikonazol Sandoz se ne smije primijenjivati istodobno s bilo kojim krvnim pripravkom ili kratkotrajnom infuzijom koncentriranih otopina elektrolita, čak ni ako se koriste dvije odvojene infuzijske linije.

Potpuna parenteralna prehrana: Infuzija pripravka potpune parenteralne prehrane (TPN – *total parenteral nutrition*) ne mora se prekidati ako se istodobno primjenjuje Vorikonazol Sandoz, ali je treba davati u zasebnoj infuzijskoj liniji. Ako se primjenjuju putem višelumenskog katetera, za pripremu potpune parenteralne prehrane i Vorikonazol Sandoz moraju se koristiti različiti ulazi. Vorikonazol Sandoz se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijevog bikarbonata za infuziju od 4,2%. Kompatibilnost s drugim koncentracijama nije poznata.

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon rekonstitucije otopine:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine iznosi 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Nakon razrijeđenja otopine za infuziju:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju iznosi 3 sata na temperaturi od 20 °C do 30 °C.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituirana otopina se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine do primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C (u hladnjaku), osim ako rekonstitucija otopine nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30° C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

25 ml bezbojne staklene bočice (tip I) zatvorene gumenim čepovima za liofilizaciju i zapečaćene aluminijskim „flip off“ zaštitnim poklopcima s plastičnom pločicom, u kutiji.

Veličine pakiranja:

1, 5 i 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prašak se rekonstituira s 19 ml vode za injekcije ili s 19 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%), kako bi se dobio volumen od 20 ml bistrog koncentrata koji se može izvući i sadrži 10 mg/ml vorikonazola. Preporučuje se uporaba standardne (neautomatizirane) štrcaljke od 20 ml, kako bi se osiguralo odmjeravanje točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). Bacite bočicu ako vakuum ne povuče otapalo u bočicu. Protresite bočicu dok se sav prašak ne otopi. Lijek je samo za jednokratnu upotrebu i neupotrijebljenu otopinu treba odbaciti. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Prije primjene se potreban volumen rekonstituiranog koncentrata dodaje u jednu od preporučenih kompatibilnih infuzijskih otopina (detaljnije su navedene u nastavku), kako bi se dobila konačna otopina vorikonazola koja sadrži 0,5 – 5 mg/ml.

Potreban volumen koncentrata vorikonazola od 10 mg/ml

Tjelesna težina (kg)	Volumen koncentrata vorikonazola (10 mg/ml) potreban 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 sa:

otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%)
složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze i Ringerove otopine s laktatom za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze i 0,45% natrijevog klorida za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze u otopini kalijevog klorida od 20 mEq za intravensku infuziju
otopinom 0,45% natrijevog klorida za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze i 0,9% natrijevog klorida za intravensku infuziju

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Republika Hrvatska

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

HR-H-519187061

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24.04.2014. / 29.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

8. 6. 2023.