

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vorikonazol Pliva 50 mg filmom obložene tablete
Vorikonazol Pliva 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vorikonazol Pliva 50 mg filmom obložene tablete:

Jedna tableta sadrži 50 mg vorikonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka tableta sadrži 62,5 mg laktoza hidrata.

Vorikonazol Pliva 200 mg filmom obložene tablete:

Jedna tableta sadrži 200 mg vorikonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Svaka tableta sadrži 250 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Vorikonazol Pliva 50 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom "V" na jednoj strani te oznakom "50" na drugoj strani tablete. Tableta je promjera otprilike 7 mm.

Vorikonazol Pliva 200 mg filmom obložene tablete su bijele, duguljaste filmom obložene tablete s oznakom "V" na jednoj strani te oznakom "200" na drugoj strani tablete. Tableta je dimenzija 17 mm x 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

liječenje invazivne aspergiloze.

liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.

liječenje ozbiljnih invazivnih infekcija uzrokovanih kandidom (uključujući *C. krusei*) rezistentnih na flukonazol.

liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija uzrokovanih vrstama iz rodova *Scedosporium* i *Fusarium*.

Lijek Vorikonazol Pliva treba primjenjivati prvenstveno u bolesnika s progresivnim, moguće i po život opasnim infekcijama.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija u visokorizičnih primatelja alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT, engl. *hematopoietic stem cell transplant*).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Poremećaje elektrolita poput hipokalijemije, hipomagnezijemije i hipokalcemije treba nadzirati i po potrebi korigirati prije započinjanja i tijekom liječenja vorikonazolom (vidjeti dio 4.4.).

Vorikonazol Pliva je dostupan i u obliku praška za otopinu za infuziju od 200 mg.

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 dva puta na dan	200 mg dva puta na dan	100 mg dva puta na dan

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

Trajanje liječenja

Liječenje treba trajati što je kraće moguće, ovisno o kliničkom i mikološkom odgovoru bolesnika. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva temeljitu procjenu koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Prilagodba doze (odrasli)

Ako odgovor bolesnika na liječenje nije zadovoljavajući, peroralna doza održavanja može se povećati na 300 mg dvaput na dan. U bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg peroralna doza može se povećati na 150 mg dvaput na dan.

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

U slučaju primjene kao profilakse, pogledajte u nastavku.

Djeca (2 do <12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (12 do 14 godina i < 50 kg)
Vorikonazol se treba dozirati kao kod djece jer mlađi adolescenti mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego odraslima.

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

	Intravenski	Peroralno
Udarne doze (prva 24 sata)	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	8 mg/kg dva puta 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 i 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. Potrebno je naglasiti da će intravenska doza od 8 mg/kg dovesti do približno dvostruko veće izloženosti vorikonazolu nego peroralna doza od 9 mg/kg.

Preporuke za peroralno doziranje vorikonazola u djece temelje se na ispitivanjima u kojima je vorikonazol bio primjenjivan u obliku praška za oralnu suspenziju. Nije ispitana bioekvivalencija između praška za oralnu suspenziju i tableta u pedijatrijskoj populaciji. S obzirom na pretpostavljeno kratko vrijeme prolaska kroz probavni sustav u pedijatrijskih bolesnika, moguća je razlika u apsorpciji tableta između pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Stoga se u djece u dobi od 2 < 12 godina preporučuje primjenjivati ovaj lijek u obliku oralne suspenzije.

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 mlađi adolescenti male tjelesne težine [12 do 14 godina i <50 kg])

Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, doza se može povećavati u koracima od 1 mg/kg (ili u koracima od 50 mg ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 350 mg). Ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba smanjivati dozu u koracima od 1 mg/kg (ili u koracima od 50 mg ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 350 mg).

Nije se ispitala 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 je potrebno započeti na dan transplantacije i smije se davati najviše 100 dana. Profilaksa

treba trajati što kraće ovisno o riziku od nastanka invazivne gljivične infekcije definirane neutropenijom ili imunosupresijom. Smije se nastaviti najviše 180 dana nakon transplantacije u slučaju nastavka imunosupresije ili reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) (vidjeti dio 5.1.).

Doziranje

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

Trajanje profilakse

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

Upotreba vorikonazola u profilaksi duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Sljedeće informacije odnose se i na liječenje i na profilaksu

Prilagodba doze

Pri upotrebi u profilaksi, prilagodba doze se ne preporučuje u slučaju izostanka djelotvornosti ili štetnih događaja povezanih s liječenjem. U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem, treba razmisliti o prekidu uzimanja vorikonazola i primjeni zamjenskih antimikotika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Prilagodba doze u slučaju istodobne primjene

Fenitoin se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća s 200 mg na 400 mg peroralno, dvaput na dan (100 mg na 200 mg peroralno, dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg), vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.

Ako je moguće, treba izbjegavati kombinaciju vorikonazola s rifabutinom. Međutim, ako je kombinacija prijeko potrebna, doza održavanja vorikonazola smije se povećati s 200 mg na 350 mg peroralno, dvaput na dan (100 mg na 200 mg peroralno, dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg), vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.

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

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetiku oralno primijenjenog vorikonazola. Stoga, oralnu dozu nije potrebno prilagođavati u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Hemodijalizom u trajanju od četiri sata ne odstrane se dovoljno značajne količine vorikonazola, koje bi opravdale prilagodbu doze.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

Vorikonazol je povezan s porastom vrijednosti testova funkcije jetre i kliničkim znakovima oštećenja jetre, poput žutice, te se smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre samo ako korist od njegove primjene nadilazi potencijalni 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 vorikonazola u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8. i 5.1., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Vorikonazol Pliva filmom obložene tablete moraju se uzimati najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon obroka.

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 i kinidinom jer porast koncentracije ovih lijekova u plazmi može dovesti do produljenja QTc intervala i u rijetkim slučajevima do pojave *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.5.).

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

Istodobna primjena standardne doze vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg jedanput na dan ili više je kontraindicirana budući da efavirenz pri takvim dozama značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi zdravih ispitanika. Vorikonazol također značajno povećava koncentraciju efavirenza u plazmi (vidjeti dio 4.5.; za manje doze vidjeti dio 4.4.).

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

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (ergotamin, dihidroergotamin) koji su supstrati CYP3A4, jer porast njihovih koncentracija 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 s gospinom travom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

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

Srce i krvne žile

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

su prethodna kardiotoksična kemoterapija, kardiomiopatija i hipokalijemija te istodobno uzimanje nekih drugih lijekova koji su mogli pridonijeti razvoju *torsades de pointes*. Vorikonazol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s potencijalno proaritmickim stanjima, kao što su:

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

Hepatotoksičnost

U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja vorikonazolom 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 ozbiljnim 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 mora se pažljivo pratiti hepatotoksičnost. Kliničko zbrinjavanje treba uključivati laboratorijsku procjenu funkcije jetre (osobito AST-a i ALT-a) na samom početku uzimanja vorikonazola 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 vorikonazola, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za bolesnika opravdava nastavak korištenja.

Praćenje funkcije jetre treba provoditi i u djece i odraslih.

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost
Isto tako, primjena vorikonazola se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfirija. Preporučuje se da svi bolesnici tijekom liječenja vorikonazolom, 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 prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene vorikonazola i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena vorikonazola, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. Vorikonazol treba ukinuti ako se identificiraju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti odjeljak u nastavku Dugotrajno liječenje).

- Eksfolijativne kožne reakcije
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 vorikonazolom ako se lezije pogoršaju.

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) prijavljen je u vezi s dugotrajnim liječenjem vorikonazolom.

Neinfektivni periostitis s povišenim vrijednostima fluorida i alkalne fosfataze prijavljen je u transplantiranih bolesnika. Ako se u bolesnika razvije bol u skeletu, a radiološki nalazi upućuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog savjetovanja treba razmotriti prekid primjene vorikonazola.

Nuspojave vezane uz vid

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

Bubrežne nuspojave

Tijekom primjene vorikonazola u teških je bolesnika zamijećeno akutno zatajenje bubrega. Tijekom liječenja vorikonazolom bolesnici će vjerojatno istodobno primati 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 vorikonazolom. Pri ovakvom kliničkom stanju može se razmotriti praćenje vrijednosti amilaze ili lipaze 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. Kod pedijatrijske populacije primijećena je veća učestalost povišenih enzima jetre (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. Budući je prijavljen razvoj SCC-a, obavezne su stroge mjere fotozaštite u ovoj populaciji bolesnika. U djece s lezijama

uzrokovanim fotostarenjem, kao što su lentigo ili pjege, preporučuje se izbjegavanje sunca i dermatološki kontrolni pregledi čak i nakon prekida liječenja.

Profilaksa

U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem (hepatotoksičnost, teške kožne reakcije uključujući fototoksičnost i SCC, teški ili produženi poremećaji vida i periostitis) treba razmisliti o prekidu liječenja vorikonazolom i primjeni zamjenskih antimikotika.

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina u slučaju njegove istodobne primjene s vorikonazolom. Njihovu istodobnu primjenu trebalo bi izbjegavati, osim u slučajevima kada korist nadilazi potencijalni rizik (vidjeti dio 4.5.).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

U slučaju istodobne primjene vorikonazola i efavirenza, 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.).

Rifabutin (snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitis) u slučaju njegove istodobne primjene s vorikonazolom. Njihovu istodobnu primjenu trebalo bi izbjegavati, osim u slučajevima kada korist nadilazi potencijalni rizik (vidjeti dio 4.5.).

Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i niskih doza ritonavira (100 mg dva puta na dan), osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina)

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa 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 metadona, 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, potrebno je razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se putem CYP3A4 (npr. sufentanil) (vidjeti dio 4.5.). Budući da je poluvijek alfentanila četverostruko produljen pri istodobnoj primjeni alfentanila s vorikonazolom, a u neovisnom je objavljenom ispitivanju istodobna primjena vorikonazola s fentanilom rezultirala povećanjem 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_t 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 redom nakon liječenja flukonazolom (vidjeti dio 4.5.).

Vorikonazol Pliva filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

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.

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 s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji produljuju QTc-interval. Istodobna je primjena kontraindicirana kada postoji mogućnost da će vorikonazol povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju pomoću izoenzima CYP3A4 (određeni antihistaminici, kinidin, cisaprid, pimozyd) (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 do 125%. Zvezdicom (*) je označena dvosmjerna interakcija. AUC_t , 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, pimozyd, kinidin i terfenadin [supstrati enzima CYP3A4]	Iako nije ispitano, povišene koncentracije ovih lijekova u plazmi može dovesti do produljenja QTc intervala, a u rijetkim slučajevima i do pojave <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)
Karbamazepin i dugodjelujući	Iako nije ispitano, karbamazepin i	Kontraindicirana (vidjeti

barbiturati (npr. fenobarbital, mefobarbital) [snažni induktori enzima CYP450]	dugodjelujući barbiturati vjerojatno će značajno smanjiti koncentracije vorikonazola u plazmi.	dio 4.3.)
Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [induktor enzima CYP450; inhibitor i supstrat enzima CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, primijenjen istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, primijenjen istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77% U usporedbi s dozom efavirenta od 600 mg QD: Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% U usporedbi s vorikonazolom 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenta od 400 mg QD ili više je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Vorikonazol se smije istodobno primijeniti s efavirentom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenta snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, efavirenz je potrebno vratiti na početnu dozu (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).
Ergot alkaloidi (npr. ergotamin i dihidroergotamin) [supstrati enzima CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola će vjerojatno povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i prouzročiti ergotizam.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)
Rifabutin [snažan induktor enzima CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjen istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)* 300 mg QD (primijenjen istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87%	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina potrebno je izbjegavati osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg intravenski BID ili s 200 mg na 350 mg oralno BID (s 100 mg na 200 mg oralno BID u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2.). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitis) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.
Rifampicin (600 mg QD) [snažan induktor enzima CYP450]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)

<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažan induktor enzima CYP450; inhibitor i supstrat enzima CYP3A4]</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 i više BID) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).</p> <p>Istodobnu primjenu vorikonazola s ritonavikom u niskoj dozi (100 mg BID) potrebno je izbjegavati, osim kad procjena omjera koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.</p>
<p>Gospina trava [induktor enzima CYP450;induktor P-glikoproteina] 300 mg TID (primijenjena istodobno s vorikonazolom u jednokratnoj dozi od 400 mg)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)</p>
<p>Everolimus [supstrat enzima CYP3A4, supstrat P- glikoproteina]</p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da bi vorikonazol značajno povisio koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4.).</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor enzima CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUC_{τ} ND</p>	<p>Nije ustanovljena smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola koja bi poništila ovaj učinak. Preporučuje se praćenje zbog mogućih nuspojava povezanih s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje poslije liječenja flukonazolom.</p>
<p>Fenitoin [supstrat enzima CYP2C9 i snažan induktor enzima CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (primijenjen istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69%</p> <p>Fenitoin C_{max} ↑ 67% Fenitoin AUC_{τ} ↑ 81% U usporedbi s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34%</p>	<p>Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina potrebno je izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi.</p> <p>Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg</p>

	Vorikonazol $AUC_t \uparrow 39\%$	intravenski BID ili s 200 mg na 400 mg oralno BID, (s 100 mg na 200 mg oralno BID u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2.).
Antikoagulansi Varfarin (30 mg jednokratna doza, primijenjena istodobno s 300 mg BID vorikonazola) <i>[supstrat enzima CYP2C9]</i> Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (npr. fenprokumon, acenokumarol) <i>[supstrati enzima CYP2C9 i CYP3A4]</i>	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 odgovarajuće antikoagulacijske parametre, prema kojima je potrebno prilagođavati dozu antikoagulansa.
Benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[supstrati enzima CYP3A4]</i>	Iako ova interakcija nije klinički ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	Potrebno je razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Imunosupresivi <i>[supstrati enzima CYP3A4]</i> Sirolimus (jednokratna doza od 2 mg) Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom) Takrolimus (jednokratna doza od 0,1 mg/kg)	U obavljenom neovisnom ispitivanju: Sirolimus $C_{max} \uparrow 6,6$ puta Sirolimus $AUC_{0-\infty} \uparrow 11$ puta Ciklosporin $C_{max} \uparrow 13\%$ Ciklosporin $AUC_t \uparrow 70\%$ Takrolimus $C_{max} \uparrow 117\%$ Takrolimus $AUC_t \uparrow 221\%$	Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo pratiti njegovu razinu. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. Po prekidu primjene vorikonazola, <u>razine ciklosporina moraju se pažljivo pratiti te doza povisiti po potrebi.</u> Kad se vorikonazol uvodi u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na trećinu prijašnje doze i

		pažljivo pratiti njegovu razinu. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. Po prekidu primjene <u>vorikonazola, razine takrolimusa moraju se pažljivo pratiti te doza povišiti po potrebi.</u>
Opijati dugog djelovanja [supstrati enzima CYP3A4] Oksikodon (jednokratna doza od 10 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju: Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta	Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebno učestalo praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Metadon (32-100 mg QD) [supstrat enzima CYP3A4]	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktivni) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Preporučuje se učestalo praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s metadonom, uključujući produljenje QTc intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) [supstrati enzima CYP2C9] Ibuprofen (jednokratna doza od 400 mg) Diklofenak (jednokratna doza od 50 mg)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Preporučuje se učestalo praćenje bolesnika zbog nuspojava i toksičnosti povezanih s nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Možda će biti potrebno smanjiti dozu nesteroidnih protuupalnih lijekova.
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19 inhibitor; supstrat enzima CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41% Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati enzima CYP2C19, što može rezultirati većim koncentracijama tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se vorikonazol uvodi u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [supstrat enzima CYP3A4; inhibitor enzima CYP2C19]	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretisteron C_{max} ↑ 15%	Preporučuje se praćenje bolesnika zbog nuspojava povezanih s oralnim

Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Opijati kratkog djelovanja [supstrati enzima CYP3A4] Alfentanil (jednokratna doza od 20 µg/kg, uz istodobnu primjenu naloksona) Fentanil (jednokratna doza od 5 µg/kg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju: Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju: fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Potrebno je razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se putem CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuje se produljeno i učestalo praćenje bolesnika zbog mogućnosti pojave respiratorne depresije i drugih nuspojava opijata.
Statini (npr. lovastatin) [supstrati enzima CYP3A4]	Iako ova interakcija nije klinički ispitana, vorikonazol će vjerojatno povećati plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može prouzročiti rabdomiolizu.	Potrebno je razmotriti smanjenje doze statina.
Sulfonilureje (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [supstrati enzima CYP2C9]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Potrebno je razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.
Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [supstrati enzima CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Potrebno je razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaze (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [supstrati i inhibitori enzima CYP3A4]	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.	Može biti potrebno pažljivo pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati njihov metabolizam. Učinci efavirenza na vorikonazol upućuju na to da NNRTI mogu inducirati metabolizam vorikonazola.	Može biti potrebno pažljivo pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.

Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifični inhibitor enzima CYP450; povišuje 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 enzima CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
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} ↔ Učinak vorikonazola na eritromicin ili na azitromicin nije poznat.	Nije potrebna prilagodba doze.
Mikofenolna kiselina (jednokratna doza od 1 g) <i>[supstrat UDP-glukuronil transferaze]</i>	Mikofenolna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolna kiselina AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Prednizolon (jednokratna doza od 60 mg) <i>[supstrat enzima CYP3A4]</i>	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze.
Ranitidin (150 mg BID) <i>[povišuje želučani pH]</i>	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni vorikonazola u trudnica.

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

Vorikonazol 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 ispitano izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja vorikonazolom.

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 na 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 u odraslih temelji se na objedinjenoj bazi podataka o sigurnosti primjene u više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odrasla bolesnika u terapijskim kliničkim ispitivanjima) i dodatnih 270 odraslih ispitanika u ispitivanjima profilakse. 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

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

Kategorije učestalosti izražene su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), 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:

Klasa organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/100$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i Infestacije		sinusitis	pseudomembranski kolitis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)					karcinom skvamoznih stanica*
Poremećaji		agranulocitoza ¹ ,	zatajenje koštane	diseminirana	

krvi i limfnog sustava		pancitopenija, trombotopenija ² , leukopenija, anemija	srži, limfadenopatija, eozinofilija	intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psijhijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertenzija ³ , parestezija, somnolencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidni poremećaj ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida ⁶	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca ⁷ , papiloedem ⁸ , okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT-intervalna na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	torsades de pointes, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres ⁹	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			
Poremećaji	proljevanje,	heilitis, dispepsija,	peritonitis,		

probavnog sustava	povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	konstipacija, gingivitis	pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, žutica kolestatska, hepatitis ¹⁰	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁸ , angioedem, aktinička keratoza*, multiformni pseudoporfrijski eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis		periostitis*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica ¹¹ , astenija, zimica	reakcija na mjestu injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.

³ Uključuje zakočenost šije i tetaniju.

⁴ Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

⁶ Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.

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

⁸ Vidjeti dio 4.4.

⁹ Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.

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

¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

Opis odabranih nuspojava

Oštećenja vida

Oštećenja vida s vorikonazolom bila su vrlo česta u kliničkim ispitivanjima (uključujući zamagljeni vid, fotofobiju, kloropsiju, kromatopsiju, sljepoću za boje, cijanopsiju, poremećaj oka, halo vid, noćnu sljepoću, oscilopsiju, fotopsiju, svjetlucajuću skotomu, smanjenje oštine vida, svjetlinu vida, ispade vidnog polja, skotome i ksanatopsiju). Ta su oštećenja vida bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina ih se spontano povukla unutar 60 minuta od nastanka te nisu primijećeni klinički značajni dugoročni poremećaji vida. Postoje dokazi o smanjenju intenziteta oštećenja vida kod primjene višekratnih doza vorikonazola. Oštećenja vida su uglavnom bila blaga, rijetko su dovela do prekida primjene lijeka i nisu bila povezana s dugotrajnim posljedicama. Moguće je da su povezana s višim koncentracijama lijeka u plazmi i/ili višim dozama.

Mehanizam ovih reakcija nije poznat, iako se pretpostavlja da je mjesto nastanka ovih reakcija najvjerojatnije u retini. U jednom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, u kojih je ispitivan učinak vorikonazola na funkciju retine, vorikonazol je uzrokovao smanjenje valnih amplituda elektrotretinograma (ERG). ERG mjeri električne struje u retini. Promjene ERG-a nisu progredirale tijekom 29 dana primjene lijeka i u cijelosti su se povukle nakon prestanka primjene vorikonazola.

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

Kožne reakcije

Kožne reakcije bile su vrlo česte u bolesnika liječenih vorikonazolom u kliničkim ispitivanjima, no to su bili bolesnici s ozbiljnim osnovnim bolestima koji su istodobno dobivali velik broj drugih lijekova. U većini slučajeva radilo se o blagim do umjereno teškim osipima. Bolesnici su tijekom primjene vorikonazola razvijali teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (manje često), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (rijetko) i multiformni eritem (rijetko) (vidjeti dio 4.4.).

Ako u bolesnika dođe do pojave osipa, treba ga pomno nadzirati te u slučaju progresije kožnih lezija prekinuti primjenu vorikonazola. Opisane su i fotosenzitivne reakcije, kao što su pjege, lentigo i aktinička keratoza, osobito tijekom dugotrajne primjene lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljen je karcinom skvamoznih stanica na koži u bolesnika koji su liječeni vorikonazolom kroz duži vremenski period, mehanizam još nije utvrđen (vidjeti dio 4.4.).

Testovi jetrene funkcije

Ukupna incidencija povećanja vrijednosti transaminaza $>3 \times$ ULN (ne nužno uključujući i nuspojavu) u ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali vorikonazol iznosila je 18,0% (319/1768) u odraslih i 25,8% (73/283) kod pedijatrijskih ispitanika koji su primili vorikonazol u kombiniranu terapijsko-profilaktičku svrhu. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre 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 drugim ozbiljnim osnovnim bolestima liječenje vorikonazolom se povezivalo sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Tu se ubrajaju slučajevi žutice, hepatitisa i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.).

Profilaksa

U otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju, u kojem su uspoređivani vorikonazol i itrakonazol kao primarna profilaksa u odraslih i u adolescentnih primatelja alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazije gljivične infekcije, trajni prekid liječenja vorikonazolom zbog nuspojava prijavljen je u 39,3% ispitanika u usporedbi s 39,6% ispitanika u skupini koja je primala itrakonazol. Jetrene nuspojave izazvane liječenjem rezultirale su

trajnim prekidom ispitivanog lijeka u 50 ispitanika (21,4%) liječenih vorikonazolom i 18 ispitanika (7,1%) liječenih itrakonazolom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost vorikonazola ispitana je u 288 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina (169) i 12 do <18 godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola ispitana je također u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <12 godina u programima milosrdne primjene lijeka. Općenito, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, u odnosu na odrasle bolesnike, kod pedijatrijskih je bolesnika u kliničkim ispitivanjima, kao nuspojava, zabilježen trend povećanja učestalosti povišenog enzima jetre (14,2% povećanih tranzaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3% kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća 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). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

U kliničkim su ispitivanjima zabilježena 3 slučajna predoziranja. Sva 3 slučaja zabilježena su u pedijatrijskih bolesnika koji su dobili do pet puta veću intravensku dozu vorikonazola od preporučene. Prijavljena je samo jedna nuspojava i to fotofobija u trajanju od 10 minuta.

Nije poznat antidot za vorikonazol.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Kod predoziranja hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju vorikonazola iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sustavnu primjenu; Derivati triazola.

ATK oznaka: J02AC03

Mehanizam djelovanja

Vorikonazol je antimikotik iz skupine triazola. Primarni mehanizam djelovanja vorikonazola je inhibicija 14-alfa-lanosterol demetilacije posredovane gljivičnim citokromom P-450, što predstavlja ključni korak u biosintezi gljivičnog ergosterola. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola povezano je s posljedičnim gubitkom ergosterola u staničnoj membrani gljivice, što može biti odgovorno za antifungalno djelovanje vorikonazola. Pokazalo se da je vorikonazol selektivniji prema enzimima citokroma P450 gljivica nego prema raznim enzimskim sustavima citokroma P450 u sisavaca.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

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, niti je ta povezanost istražena u ispitivanjima profilakse.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vorikonazol pokazuje širok spektar antifungalne aktivnosti *in vitro*, sa snažnim djelovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) te 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 za vrste iz roda *Aspergillus* uključujući *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, vrste iz roda *Candida* uključujući *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* i za ograničen broj *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, vrste iz roda *Scedosporium* uključujući *S. apiospermum*, *S. prolificans* te vrste iz roda *Fusarium*.

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

Vrste iz roda <i>Candida</i>	MIK granična vrijednost (mg/l)	
	≤S (osjetljiv)	>R (rezistentan)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Nedovoljno dokaza	
<i>Candida krusei</i> ³	Nedovoljno dokaza	
Druge vrste iz roda <i>Candida</i> ⁴	Nedovoljno dokaza	

¹ Sojevi s MIK vrijednostima iznad granične vrijednosti osjetljivosti (S) su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Testovi identifikacije i osjetljivosti na antimikrobne lijekove se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti te se, ako se potvrde rezultati, izolat mora poslati u referentni laboratorij.

² U kliničkim ispitivanjima, odgovor na vorikonazol u bolesnika s infekcijama uzrokovanim s *C. glabrata* bio je 21% niži u odnosu na one infekcije čiji su uzročnici bili *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. *In vitro* podaci pokazali su neznatno povećanje rezistencije *C. glabrata* na vorikonazol.

³ U kliničkim ispitivanjima, odgovor na vorikonazol u infekcijama s *C. krusei* bio je podjednak onima s *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Međutim, s obzirom da je bilo samo 9 slučajeva dostupnih za EUCAST analizu, za sada nema dovoljno dokaza za utvrđivanje graničnih vrijednosti za *C. krusei*.

⁴ Nisu utvrđene EUCAST granične vrijednosti za vorikonazol nevezane za vrstu.

Kliničko iskustvo

Pozitivan je ishod u ovom odjeljku definiran kao potpuni ili djelomični odgovor.

Infekcije koje uzrokuje *Aspergillus* – djelotvornost u bolesnika s aspergilozom s lošom prognozom

Vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na vrste iz roda *Aspergillus*. Djelotvornost i preživljavanje bolesnika na vorikonazolu u usporedbi s konvencionalnim amfotericinom B u primarnom liječenju akutne invazivne aspergiloze dokazani su u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju na 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 IV terapije vorikonazolom bio je 10 dana (raspon 2-85 dana). Nakon intravenske primjene vorikonazola, medijan trajanja peroralne terapije vorikonazolom bio je 76 dana (raspon 2-232 dana).

Zadovoljavajući opći odgovor (kompletno 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 preživljavanja od 84 dana u skupini bolesnika liječenih vorikonazolom bila je statistički značajno viša od one u kontrolnoj skupini. Također, vorikonazol je pokazao klinički i statistički značajnu korist s obzirom na vrijeme do nastupa smrti i vrijeme do prekida terapije zbog toksičnih učinaka lijeka.

Ovo je ispitivanje potvrdilo rezultate ranije provedenog prospektivnog ispitivanja u kojem je uočen 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 i diseminiranom aspergilozom koji su imali transplantaciju koštane srži ili solidnih organa te oni koji su bolovali od hematoloških malignih bolesti, karcinoma i AIDS-a.

Kandidemija u bolesnika bez neutropenije

Djelotvornost vorikonazola u usporedbi s terapijom u kojoj je kombiniran amfotericin B te nakon njega flukonazol u primarnom liječenju kandidijemije, dokazana je u otvorenom komparativnom ispitivanju. 370 bolesnika bez neutropenije (starijih od 12 godina) i s dokumentiranom kandidijemijom, uključeno je u ispitivanje, a njih 248 primalo je vorikonazol. Devet ispitanika iz skupine koja je primala vorikonazol i pet iz skupine koja je primala amfotericin B pa potom flukonazol, imalo je 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 analizi pozitivan odgovor je prema kriterijima Povjerenstva za analizu rezultata (engl. *Data Review Committee - DRC*), koje nije znalo koji lijek su ispitanici uzimali, 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 pozitivan odgovor na liječenje utvrđen u 41% bolesnika iz 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 pozitivnog odgovora u skupini liječenoj vorikonazolom iznosila je 65%, a u skupini liječenoj amfotericinom B pa potom flukonazolom u 71 %.

Procjena ispitivača o uspješnosti liječenja 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 tjedana po završetku liječenja	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tjedana 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 kandidijemiju te diseminiranu ili druge oblike invazivne kandidijaze), u kojih prethodno liječenje drugim antimikoticima, osobito flukonazolom, nije bilo djelotvorno. Pozitivan 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, pozitivan odgovor zabilježen je u 3/3 slučaja kod *C. krusei* (potpuni odgovor), a 6/8 slučajeva kod *C. glabrata* (5 potpunih odgovora i 1 djelomičan odgovor). Podaci o kliničkoj djelotvornosti poduprijeti su ograničenim podacima o osjetljivosti.

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*

Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljivica:

Vrsta iz roda *Scedosporium*: pozitivan odgovor na liječenje vorikonazolom postignut je u 16 (6 potpunih, 10 djelomičnih odgovora) od 28 bolesnika s infekcijom uzročnika *S. apiospermum* i u 2 (oba djelomična odgovora) od 7 bolesnika s infekcijom uzročnika *S. prolificans*. Također, uspješan odgovor je zabilježen i u 1 od 3 bolesnika s miješanim infekcijama koje je uzrokovalo više od jednog uzročnika, uključujući i neke iz roda *Scedosporium*.

Vrsta iz roda *Fusarium*: u 7 (3 potpuna i 4 djelomična odgovora) od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom postignut je pozitivan terapijski odgovor. Od tih 7 bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1

infekciju sinusa, a kod 3 je infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 2 od njih ishod liječenja je bio uspješan.

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

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – djelotvornost u primatelja transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT, engl. hematopoietic stem cell transplant) bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije

Vorikonazol je uspoređen s itrakonazolom kao primarna profilaksa u otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih i adolescentnih primatelja alogene HSCT bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije. Uspjeh je definiran kao sposobnost nastavljanja profilakse ispitivanim lijekom 100 dana nakon HSCT-a (bez prekida >14 dana) i preživljenje bez dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije 180 dana nakon HSCT-a. Skupina modificirane ITT populacije (engl. modified intent-to-treat, MITT) uključivala je 465 primatelja alogene HSCT, a 45% bolesnika imalo je akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Od svih bolesnika, 58% podvrgnuto je mijeloablativnom postupku. Profilaksa ispitivanim lijekom započeta je neposredno nakon HSCT-a: 224 primilo je vorikonazol, a 241 primilo je itrakonazol. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom bio je 96 dana za vorikonazol i 68 dana za itrakonazol u skupini MITT.

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

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

Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija tijekom liječenja ispitivanim lijekom	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	---	----------	------------------------	--------

*Primarni ishod ispitivanja

** Razlika u udjelima, 95%-tni CI i p-vrijednosti dobivene nakon prilagodbe za randomizaciju

Stopa pojave invazivne gljivične infekcije (IFI) do 180. dana i primarni ishod ispitivanja, odnosno uspjeh na 180. dan, u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), odnosno s mijeloablativnim postupkom, prikazani su u sljedećim tablicama:

Akutna mijeloična leukemija (AML)

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

*Primarni ishod ispitivanja

** Korištenjem granice od 5%, dokazana je neinferiornost

*** Razlika u udjelima, 95%-tni CI dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

Mijeloablativni postupci liječenja

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

*Primarni ishod ispitivanja

** Korištenjem granice od 5%, dokazana je neinferiornost

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

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

Vorikonazol je ispitivan kao sekundarna profilaksa u otvorenom, neusporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslim primatelja alogene HSCT s prethodno dokazanom ili vjerojatnom invazivnom gljivičnom infekcijom. Primarni ishod bila je stopa pojave dokazane i vjerojatne invazivne gljivične infekcije tijekom prve godine nakon HSCT-a. Skupina MITT uključivala je 40 bolesnika s prethodnom invazivnom gljivičnom infekcijom, uključujući 31 bolesnika s aspergilozom, 5 s kandidijazom i 4 s

drugom invazivnom gljivičnom infekcijom. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom iznosio je 95,5 dana u skupini MITT.

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

Trajanje liječenja

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

Pedijatrijska populacija

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

Klinička ispitivanja u kojima je ispitivan QTc - interval

U placebom kontroliranom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju s jednokratnom dozom lijeka praćen je učinak lijeka na QTc-interval u zdravih ispitanika. 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 svojstva

Određena su farmakokinetička svojstva vorikonazola u zdravih ispitanika, u posebnim populacijskim skupinama i u bolesnika. Tijekom peroralne primjene vorikonazola u dozi od 200 mg ili 300 mg dva puta na dan tijekom 14 dana u bolesnika s rizikom za razvoj aspergiloze (uglavnom bolesnici s malignim neoplazmama limfatičkog i hematopoetskog sustava), uočena farmakokinetička svojstva - brza i stabilna apsorpcija, nakupljanje i nelinearna farmakokinetika - odgovarala su onima dobivenim u zdravih ispitanika.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog saturacije njegovog metabolizma. Nakon povećanja doze izloženost lijeku veća je od proporcionalnog povećanja same doze. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 mg dvaput na dan na 300 mg dva puta na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_{τ}) za 2,5 puta. Peroralna doza održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) omogućava podjednaku izloženost vorikonazolu kao intravenska primjena doze od 3 mg/kg. Peroralna doza održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) omogućava podjednaku izloženost kao intravenska primjena doze od 4 mg/kg.

Primjenom preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi, približne vrijednostima koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, postižu se već tijekom prvih 24 sata od početka njegove primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do nakupljanja lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi se, u većine bolesnika, postiže do 6. dana primjene.

Apsorpcija

Vorikonazol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene, a vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se 1-2 sata nakon primjene. Procjenjuje se da apsolutna bioraspoloživost vorikonazola nakon peroralne primjene iznosi oko 96%. Nakon višekratne primjene vorikonazola zajedno s hranom bogatom masnoćama, C_{max} se smanjuje za 34 %, a AUC_{τ} za 24 %. Promjene želučanog pH ne utječu na apsorpciju vorikonazola.

Distribucija

Volumen raspodjele vorikonazola u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 4,6 l/kg, što upućuje na visok stupanj raspodjele u tkiva. Procjenjuje se da je vezanje na proteine plazme 58 %. Mjerljive koncentracije vorikonazola utvrđene su u svim uzorcima cerebrospinalnog likvora osmero bolesnika iz programa milosrdne primjene lijeka.

Biotransformacija

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

Utvrđen je visok stupanj interindividualne varijabilnosti farmakokinetike vorikonazola.

In vivo ispitivanja ukazuju da CYP2C19 ima značajnu ulogu u metabolizmu vorikonazola. Taj enzim iskazuje genetski polimorfizam. Primjerice, može se očekivati da će 15-20 % azijske populacije biti spori metabolizatori. U bijelaca i crnaca prevalencija sporih metabolizatora iznosi 3-5%. Ispitivanja provedena na zdravim ispitanicima, bijelcima i Japancima, pokazala su da spori metabolizatori imaju prosječno četiri puta veću izloženost vorikonazolu (AUC_{τ}) nego odgovarajući im homozigotni brzi metabolizatori. Ispitanici koji su heterozigotni brzi metabolizatori imaju prosječno dva puta višu izloženost vorikonazolu od odgovarajućih im homozigotnih brzih metabolizatora.

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 jetre, a svega 2% doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom.

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

Terminalni poluvijek vorikonazola ovisi o dozi i iznosi približno 6 sati nakon peroralne doze od 200 mg. Zbog nelinearne farmakokinetike terminalni poluvijek nije koristan pokazatelj u izračunavanju kumulacije ni izlučivanja vorikonazola.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol

U jednom ispitivanju u kojem su primjenjivane višestruke peroralne doze lijeka, C_{max} u zdravih mladih žena bio je 83% veći, a AUC_{τ} 113 % veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu uočene značajnije razlike između C_{max} i AUC_{τ} zdravih starijih muškaraca i zdravih starijih 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 jednom ispitivanju u kojem su primjenjivane višestruke peroralne doze lijeka, C_{max} u zdravih starijih muškaraca (≥ 65 godina) bio je 61% viši, a AUC_{τ} 86 % viši nego u zdravih mlađih muškaraca (18-45 godina). Nisu uočene značajnije razlike između C_{max} i AUC_{τ} zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18- 45 godina).

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

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze u djece i adolescenata temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescentnih bolesnika u dobi 12 do < 17 godina. Primjena višekratnih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dvaput na dan te višekratnih peroralnih doza (koristeći prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg i 6 mg/kg te 200 mg dvaput na dan ocijenjena je u 3 pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u adolescenata ocijenjena je primjena intravenske udarne doze od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, nakon čega je 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 održavanja 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 malom apsorpcijom 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 odraslima. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, adolescenti u dobi od 12 do 14 godina koji teže manje od 50 kg trebaju primati doze za djecu (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju primjene jedne peroralne doze (200 mg) u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom i blagim (klirens kreatinina 41-60 ml/min) do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min), utvrđeno je da oštećenje bubrežne funkcije nema značajnijeg utjecaja na farmakokinetiku vorikonazola. Vezivanje vorikonazola za proteine plazme bilo je podjednako u ispitanika s različitim stupnjevima bubrežnog oštećenja (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene pojedinačne peroralne doze (200 mg), AUC je bio 233% viši u ispitanika s blagom do umjereno teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na vezanje vorikonazola na proteine plazme.

U ispitivanju u kojem su primjenjivane višestruke peroralne doze, AUC_{τ} je bio podjednak u ispitanika s umjereno teškom cirozom jetre (Child- Pugh stadij B) koji su dobivali dozu održavanja od 100 mg dva puta na dan i ispitanika s normalnom funkcijom jetre koji su dobivali 200 mg dva puta na dan. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
povidon
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
glicerol (85 postotni)

titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Vorikonazol Pliva 50 mg filmom obložene tablete: 20 filmom obloženih tableta u (PVC/Al) blisteru.

Vorikonazol Pliva 200 mg filmom obložene tablete: 28 filmom obloženih tableta u (PVC/Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

Vorikonazol Pliva 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-118392315
Vorikonazol Pliva 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-014656381

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19.06.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2019.