

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Voramol 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 50 mg vorikonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 58,17 mg laktoza hidrata.

Svaka tableta sadrži 0,8 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete

Bijele do skoro bijele, okrugle bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom V50 na jednoj strani, promjera $7,1 \pm 0,2$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vorikonazol je triazolni antimikotik širokog spektra, 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 teških invazivnih infekcija uzrokovanih kandidom (uključujući *C. krusei*) rezistentnih na flukonazol

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

Voramol treba prvenstveno primjenjivati 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 hipokalcijemije treba nadzirati i po potrebi korigirati prije započinjanja i tijekom liječenja vorikonazolom (vidjeti dio 4.4).

Voramol je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta od 200 mg i praška za otopinu za infuziju od 200 mg.

Odrasli

Liječenje mora započeti primjenom odgovarajuće udarne doze intravenskog ili peroralnog oblika lijeka Voramola, kako bi se već prvog dana dosegle koncentracije lijeka u plazmi približne onima u stanju dinamičke ravnoteže. S obzirom na visoku bioraspodivnost 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 mora biti što je kraće moguće, ovisno o kliničkom i mikološkom odgovoru bolesnika. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu, duže od 180 dana (6 mjeseci), zahtijeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.).

Prilagodba doze (odrasli)

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

Preporuke za peroralno doziranje vorikonazola u djece temelje se na ispitivanjima u kojima se vorikonazol primjenjivao 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 i razlika u apsorpciji tableta između pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Stoga se u djece u dobi od 2 do < 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 mladi 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 ispitivana 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 do 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 alternativnih 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.).

Starij osobe

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

Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega ne utječe na farmakokinetiku peroralno primijenjenog vorikonazola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu nakon peroralne primjene vorikonazola u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega (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.

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 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 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 lijeka vorikonazola 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

Voramol 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, pimoziidom i kinidinom, 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 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, jer efavirenz u toj dozi 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 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 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).

Srcu 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 proaritmijским stanjima, kao što su:

- prirodno ili stečeno produljenje QTc-intervalu
- 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 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 intervalu iznad potencijalno značajne kliničke granice od 500 ms (vidjeti dio 5.1).

Hepatotoksičnost

U kliničkim su ispitivanjima za vrijeme liječenja vorikonazolom zabilježeni su 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 mora se pažljivo pratiti hepatotoksičnost. Kliničko zbrinjavanje trebalo bi uključivati laboratorijsku procjenu hepatotoksičnosti (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 omjera 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 pacijenta opravdava nastavak korištenja.

Praćenje funkcije jetre treba provoditi i u djece i odraslih.

Vidne nuspojave

Prijavljeni su slučajevi produljenih nuspojava vida 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 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 vorikonazolom. Pri ovakvom kliničkom stanju može se razmotriti praćenje vrijednosti amilaza ili lipaza u serumu.

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost

Uz to, vorikonazol se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo i aktinična keratoza, i pseudoporfirijom. Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene vorikonazola, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te po potrebi koriste zaštitnu odjeću i sredstvo za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca (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 pojave fototoksične reakcije, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima. Treba razmotriti prekid primjene vorikonazola i primjenu alternativnih antimikotika te uputiti bolesnika dermatologu. Dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje predmalignih lezija. Vorikonazol treba ukinuti ako se uoče predmaligne 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) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskom simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom 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 vorikonazolom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

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.

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 djece u dobi od 2 do < 12 godina ako imaju lošu apsorpciju 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 uzrokovanih 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 uz liječenje (hepatotoksičnost, teške kožne reakcije uključujući fototoksičnost i SCC, jaki ili produženi poremećaji vida i periostitis) treba razmisliti o prekidu liječenja vorikonazolom i primjeni alternativnih mikotika.

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).

Rifabutin (potentni 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 bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina):

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da će vorikonazol značajno 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-interval. 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 CYP3A (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-∞} 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 nakon liječenja flukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Voramol tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Voramol tablete sadrže natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, 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 lijek 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 (↔), ispod (↓) ili iznad (↑) granica raspona od 80-125%. 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-∞} 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 <i>[Mehanizam interakcije]</i>	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Astemizol, cisaprid, pimoqid, kinidin i terfenadin <i>[supstrati CYP3A4]</i>	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do torsades de pointes.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (npr. fenobarbital, mefobarbital) <i>[snažni induktori CYP450]</i>	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) <i>[induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno 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 efavirenza od 600 mg QD: Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC _τ ↑ 17% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID: Vorikonazol C _{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC _τ ↓ 7%	Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg QD ili više je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenza snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Ergot alkaloidi (npr., ergotamin i dihidroergotamin) <i>[supstrati CYP3A4]</i>	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Rifabutin <i>[snažan induktor CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)*	Vorikonazol C _{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC _τ ↓ 78% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazole C _{max} ↓ 4%	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na

<p>300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazole AUCτ ↓ 32%</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195%</p> <p>Rifabutin AUCτ ↑ 331%</p> <p>U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID,</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↑ 104%</p> <p>Vorikonazol AUCτ ↑ 87%</p>	<p>350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). 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) [snažan induktor CYP450]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93%</p> <p>Vorikonazol AUCτ ↓ 96%</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]</p> <p>Visoka doza (400 mg BID)</p> <p>Niska doza (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} and AUCτ ↔</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↓ 66%</p> <p>Vorikonazol AUCτ ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25%</p> <p>Ritonavir AUCτ ↓ 13%</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↓ 24%</p> <p>Vorikonazol AUCτ ↓ 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 [induktor CYP450; induktor P-glikoproteina] 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>
<p>Everolimus [supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina]</p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.</p>	<p>Istodobna primjena vorikonazola i everolimusa se ne preporučuje jer se očekuje da bi vorikonazol značajno povisio koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57%</p> <p>Vorikonazol AUCτ ↑ 79%</p> <p>Flukonazol C_{max} ND</p> <p>Flukonazol AUCτ ND</p>	<p>Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak.</p>

		Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
<p>Fenitoin [supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49%</p> <p>Vorikonazol AUC_τ ↓ 69%</p> <p>Fenitoin C_{max} ↑ 67%</p> <p>Fenitoin AUC_τ ↑ 81%</p> <p>U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID:</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↑ 34%</p> <p>Vorikonazol AUC_τ ↑ 39%</p>	<p>Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba 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 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).</p>
<p>Antikoagulansi</p> <p>Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) [supstrat CYP2C9]</p> <p>Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (npr. fenprokumon, acenokumarol) [supstrati CYP2C9 i CYP3A4]</p>	<p>Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko.</p> <p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.</p>	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.
<p>Benzodiazepini (npr., midazolam, triazolam, alprazolam) [supstrati CYP3A4]</p>	Iako ova interakcija nije klinički ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
<p>Imunosupresivi [supstrati CYP3A4]</p>	U objavljenom neovisnom	Istodobna primjena

<p>Sirolimus (jedna doza od 2 mg)</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>ispitivanju:</p> <p>Sirolimus Cmax ↑ 6.6 puta Sirolimus AUC_{0-∞} ↑ 11 puta</p> <p>Ciklosporin Cmax ↑ 13% Ciklosporin AUC_T ↑ 70%</p> <p>Takrolimus Cmax ↑ 117% Takrolimus AUC_T ↑ 221%</p>	<p>vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</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 povišiti doza.</u></p>
<p>Opijati dugog djelovanja [supstrati CYP3A4]</p> <p>Oksikodon (jedna doza od 10 mg)</p>	<p>U neovisnom objavljenom ispitivanju:</p> <p>Oksikodon Cmax ↑ 1.7 puta Oksikodon AUC_{0-∞} ↑ 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</p>

		povezanih s opijatima
Metadon (32-100 mg QD) [supstrati CYP3A4]	R-metadon (aktivni) Cmax ↑ 31% R-metadon (aktivni) AUCτ ↑ 47% S- metadon Cmax ↑ 65% S- metadon AUCτ ↑ 103%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QT intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) [supstrati CYP2C9] Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-Ibuprofen Cmax ↑ 20% S-Ibuprofen AUC _{0-∞} ↑ 100% Diklofenak Cmax ↑ 114% Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti NSAILa. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol Cmax ↑ 116% Omeprazol AUCτ ↑ 280% Vorikonazol Cmax ↑ 15% Vorikonazol AUCτ ↑ 41% Vorikonazol može inhibirati i druge inhibitore protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol Cmax ↑ 36% Etinilestradiol AUCτ ↑ 61% Noretisteron Cmax ↑ 15% Noretisteron AUCτ ↑ 53% Vorikonazol Cmax ↑ 14% Vorikonazol AUCτ ↑ 46%	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Opijati kratkog djelovanja [supstrati CYP3A4] Alfentanil (jedna doza od 20 μg/kg primijenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 μg/kg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju: Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom	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

	ispitivanju: Fentanil $AUC_{0-\infty}$ \uparrow 1,34 puta	depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
Statini (npr., lovastatin) [supstrati CYP3A4]	Iako ova interakcija nije klinički ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rhabdomiolize.	Treba razmotriti smanjenje doze statina.
Sulfonilureja (npr., tolbutamid, glipizid, gliburid) [supstrati CYP2C9]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.
Vinka alkaloidi (npr., vinkristin i vinblastin) [supstrati CYP3A4]	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)* [supstrati i inhibitori 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.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedovoljne djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Ostali nukleozidni 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 metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o djelovanju efavirenza na vorikonazol upućuju na to NNRTI može potaknuti metabolizam vorikonazola	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedovoljne djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH]	Vorikonazol C_{max} \uparrow 18% Vorikonazol AUC_{τ} \uparrow 23%	Nije potrebna prilagodba doze.
Digoksin (0.25 mg QD) [supstrat P-glikoproteina]	Digoksin C_{max} \leftrightarrow Digoksin AUC_{τ} \leftrightarrow	Nije potrebna prilagodba doze.
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor i supstrat CYP3A4]	Indinavir C_{max} \leftrightarrow Indinavir AUC_{τ} \leftrightarrow Vorikonazol C_{max} \leftrightarrow Vorikonazol AUC_{τ} \leftrightarrow	Nije potrebna prilagodba doze.
Makrolidni antibiotici Eritromicin (1 g BID) [CYP3A4 inhibitor]	 Vorikonazol C_{max} and AUC_{τ} \leftrightarrow	 Nije potrebna prilagodba doze.

Azitromicin (500 mg QD)	Vorikonazol C _{max} and AUC _τ ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	
Mikofenolatna kiselina (jedna doza od 1 g) [supstrat UDP-glukuronil transferaze]	Mikofenolatna kiselina C _{max} ↔ Mikofenolatna kiselina AUC _τ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Prednizolon (jedna doza od 60 mg) [supstrat CYP3A4]	Prednizolon C _{max} ↑ 11% Prednizolon AUC _{0-∞} ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze.
Ranitidin (150 mg BID) [povisuje želučani pH]	Vorikonazol C _{max} and AUC _τ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni vorikonazola u trudnica.

Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan 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 se ispitivalo 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.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil vorikonazola u odraslih temelji se na objedinjenoj bazi podataka o sigurnosti primjene u više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 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

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

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	Pseudomembranozni kolitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Karcinom skvamoznih stanica *
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	Agranulocitoza, pancitopenija trombocitopenija ² , leukopenija, anemija
Manje često	Zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija
Rijetko	Diseminirana intravaskularna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	Preosjetljivost
Rijetko	Anafilaktoidna reakcija
Endokrini poremećaji	
Manje često	Insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam
Rijetko	Hipertireoidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Periferni edem
Često	Hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Depresija, halucinacije, anksioznost,

	nesanica, agitiranost, smetenost
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Konvulzije, tremor, parestezija, hipertenzija ³ , somnolencija, sinkopa, omaglica
Manje često	Edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidni poremećaj ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija
Rijetko	Jetrena encefalopatija, Guillain-Barre sindrom, nistagmus
Poremećaji oka	
Vrlo često	Oštećenje vida ⁶
Često	Krvarenje u retini
Manje često	Okulogirična kriza, papiloedem ⁸ , poremećaj vidnog živca ⁷ , papiloedem (vidjeti dio 4.4), skleritis, blefaritis, diplopija
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, produljenje QT intervala na EKGu, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija
Rijetko	Torsades de pointes, atrioventrikularni blok kompletni, blok provodnog sustava srca, nodalni ritam
Krvožilni poremećaji	
Često	Hipotenzija, flebitis
Manje često	Tromboflebitis, limfangitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	
Vrlo često	Respiratorni distres ⁹
Često	Akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev
Često	Dispepsija, konstipacija, heilitis, gingivitis
Manje često	Pankreatitis, peritonitis, duodenitis, gastroenteritis, glositis, otečen jezik
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo često	Abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre
Često	Žutica, žutica kolestatska, hepatitis ¹⁰
Manje često	Zatajivanje jetre, hepatomegalija, kolecistitis,

	kolelitijaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip
Često	Dermatitis ekfolijativni, makulopapulozni osip, svrbež, alopecija, eritem
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, angio edem, dermatitis alergijski, urtikarija, fototoksičnost, makulozni osip, papulozni osip, purpura, ekcem
Rijetko	Toksična epidermalna nekroliza, reakcija na koži s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), pseudoporfirija, aktinična keratoza*, angioedem, multiformni eritem, psorijaza, reakcija na koži
Nepoznato	Kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Bol u leđima
Manje često	Artritis
Nepoznato	Periostitis*
Poremećaji 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 injekcije, bolest nalik gripu
Pretrage	
Često	Povišene vrijednosti kreatinina u serumu
Manje često	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

Promjena osjeta okusa

U kombiniranim podacima iz tri ispitivanja bioekvivalencije u kojima je korišten prašak za oralnu suspenziju, promjena osjeta okusa povezana s liječenjem zabilježena je u 12 ispitanika (14%).

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 bili prolazni i potpuno reverzibilni, 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 bili blagi, 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 elektrotretinograma (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.

Nakon što je lijek stavljen u promet bile su prijavljene produljene nuspojave vida (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 teškim osnovnim bolestima koji su istodobno primali velik broj lijekova. U većini slučajeva radilo se o blagim do umjereno teškim osipima. Bolesnici su tijekom primjene vorikonazola razvijali teške kožne reakcije (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (manje često), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko), reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (rijetko) i multiformni eritem (rijetko) (vidjeti dio 4.4).

Ako se u bolesnika pojavi osip, treba ga pomno nadzirati te prekinuti primjenu vorikonazola u slučaju progresije osipa.

Opisane su i reakcije fotoosjetljivosti, kao što su pjege, lentigo i aktinična keratoza, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

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

Testovi funkcije jetre

Ukupna incidencija povećanja vrijednosti transaminaza $>3 \times \text{ULN}$ (ne nužno uključujući i nuspojavu) u ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali vorikonazol iznosila je 18,0% (319/1768) u odraslih i 25,8% (73/283) kod pedijatrijskih ispitanika koji su primili vorikonazol u kombiniranu terapijsko-profilaktičku svrhu. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre 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 bolestimaliječenje vorikonazolom nije se često povezivalo sa slučajevima teške 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 učestalost 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su 3 slučajna predoziranja. Sva 3 slučaja zabilježena su u djece koja su dobila 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 i klirens mu je 121 ml/min. U slučaju predoziranja hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju vorikonazola 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 enzimske 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, 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. beigeli*.

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 vrsta 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>	Granična vrijednost MIK-a (mg/l)	
	≤S (Osjetljivi)	>R (Rezistentni)
<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 podataka	
<i>Candida krusei</i> ³	Nedovoljno podataka	
Druge vrste iz roda <i>Candida</i> . ⁴	Nedovoljno podataka	

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 rezultati potvrde, izolat mora poslati u referentni laboratorij.

² U kliničkim ispitivanjima je odgovor na vorikonazol u bolesnika s infekcijama uzročnika *C. glabrata* bio 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 je odgovor na vorikonazol u infekcijama čiji je uzročnik bila *C. krusei* bio podjednak kao u infekcijama uzročnika *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Međutim, s obzirom da je bilo samo 9 slučajeva dostupnih za EUCAST analizu, za sada nema dovoljno podataka za utvrđivanje graničnih vrijednosti za *C. krusei*.

⁴ EUCAST za vorikonazol nije utvrdio granične vrijednosti nevezane za vrstu.

Kliničko iskustvo

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

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

Vorikonazol in vitro djeluje fungicidno na vrste iz roda *Aspergillus*. Prednost vorikonazola s obzirom na djelotvornost i preživljenje, u odnosu na konvencionalni amfotericin B, u primarnom liječenju akutne invazivne aspergiloze dokazana je u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju s 277 imunokompromitiranih bolesnika liječenih tijekom 12 tjedana. Vorikonazol se primjenjivao intravenski, počevši s udarnom dozom od 6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata i nastavljajući dozom održavanja od 4 mg/kg svakih 12 sati tijekom najmanje 7 dana. Nakon toga se moglo prijeći na peroralni oblik 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. Udio 84-dnevnog preživljenja je kod primjene vorikonazola bio statistički značajno veći od onog kod primjene usporednog lijeka, a pokazala se i klinički i statistički značajna prednost vorikonazola s obzirom na vrijeme do nastupa smrti i vrijeme do prekida terapije zbog toksičnih učinaka lijeka.

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

U ispitivanja 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 bolesnika iz skupine liječene vorikonazolom i 5 iz skupine liječene amfotericinom B pa potom flukonazolom, imali su i mikološki dokazanu infekciju dubokih tkiva. Bolesnici sa zatajenjem bubrega nisu bili uključeni u ispitivanje. Medijan trajanja liječenja u obje je 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, pozitivan 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 pozitivan odgovor na liječenje utvrđen u 41% bolesnika u obje skupine.

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

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

<i>Vremenska točka</i>	<i>Vorikonazol (N=248)</i>	<i>Amfotericin B → flukonazol (N=122)</i>
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 %)

Teške refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika s teškim 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. 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 je odgovor zabilježen u 3/3 slučaja za *C. krusei* (potpun odgovor) i u 6/8 slučajeva za *C. glabrata* (5 potpunih, 1 djelomičan odgovor). Podaci o kliničkoj djelotvornosti bili su potkrijepljeni ograničenim podacima o osjetljivosti.

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*

Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljiva:

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* 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 iz roda *Scedosporium*.

Vrsta 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 sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 2 od njih je ishod liječenja bio pozitivan. 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 – učinkovitost 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 invazije gljivične infekcije. Uspjeh je definiran kao sposobnost nastavljanja profilakse ispitivanim lijekom 100 dana nakon HSCT-a (bez prekida >14 dana), a preživljavanje bez dokazane ili vjerojatne invazije 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
Preživljavanje do 180. dana	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Nastala dokazana ili vjerojatna invazija gljivične infekcije do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Nastala dokazana ili vjerojatna invazija gljivične infekcije do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Nastala dokazana ili vjerojatna invazija gljivične infekcije do tijekom uzimanja ispitivanog lijeka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

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

Poboljšanje u stopi invazije gljivične infekcije (IFI) do 180. dana i primarni ishod ispitivanja, što predstavlja Uspjeh na 180. dan, za bolesnike s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), odnosno s mijeloablativnim postupkom, prikazano je u tablici u nastavku:

Akutna mijeloična leukemija (AML)

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti (CI)
Poboljšanje u invazivnoj gljivičnoj infekciji – 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

** Uz primjenu tolerancije 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)
Poboljšanje u invazivnoj gljivičnoj infekciji – 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

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

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

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

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

Dokazane ili vjerojatne invazije gljivične infekcije nastale su u 7,5% (3/40) bolesnika tijekom prve godine nakon HSCT-a, uključujući jednu kandidemiju, jednu scedosporiozu (kako relapse tako i prethodne invazije gljivičnim infekcijama) te jednu zigomikozu. Stopa preživljavanja na 180. dan bila je 80,0% (32/40), a na 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, ukrižanom ispitivanju s jednokratnom primjenom 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 obilježja

Određena su farmakokinetička svojstva vorikonazola u zdravih ispitanika, u posebnim populacijskim skupinama te u bolesnika. Tijekom 14-dnevne peroralne primjene vorikonazola u dozi od 200-300 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 već tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

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 bioraspodjelivost vorikonazola nakon peroralne primjene iznosi oko 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 se na proteine plazme vezuje u omjeru od 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 izloženi su vorikonazolu u prosjeku dvostruko više nego odgovarajući im homozigotni brzi metabolizatori.

Glavni metabolit vorikonazola je N-oksid, koji čini 72% radioaktivno obilježenih metabolita koji cirkuliraju u plazmi. Ovaj metabolit ima minimalno 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 potvrdi 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 jednom ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih starijih muškaraca bio je 61% veći, a AUC_{τ} 86% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_{τ} između zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

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

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze u djece i adolescenata temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescentnih bolesnika u dobi 12 do < 17 godina. Primjena višekratnih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dvaput na dan te višekratnih peroralnih doza (koristeći prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg i 6 mg/kg te 200 mg dvaput na dan ocijenjena je u 3 pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u adolescenata ocijenjena je primjena intravenske udarne doze od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, nakon čega je 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 primjene doze od 200 mg dvaput na dan. Primjenom intravenske doze od 8 mg/kg omogućuje se približno dvostruko veća izloženost vorikonazolu u odnosu na peroralnu dozu od 9 mg/kg.

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

U tom se slučaju preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu u većine 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 12-14 godina koji teže manje od 50 kg trebaju primiti doze za djecu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje 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 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 vezivanje vorikonazola za proteine.

U ispitivanju primjene višekratnih peroralnih doza AUC_{τ} 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
laktoza hidrat
škrob prethodno geliran
karmelozanatrij (E466)
povidon K30 (E1201)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica
HPMC/hipromeloza (3cP, 15cP and 50 cP) (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 4000/PEG (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Bočica:
Upotrijebiti u roku od 30 dana nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Transparentni PVC/aluminijski blisteri u kutijama sa 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ili 100 filmom obloženih tableta.

Kartonska kutija koja sadrži 30 filmom obloženih tableta u bijelim neprozirnim HDPE spremnicima za tablete, s polipropilenskim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu s navojem te zaštitnom folijom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alvogen IPCo S.à r.l.
5, Rue Heienhaff, L-1736,
Senningerberg,
Luksemburg

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

HR-H-265948982

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.05.2015.
Datum posljednje obnove: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2019.