

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Voramol 200 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Nakon rekonstitucije (ukupni volumen od 20 ml) svaki ml sadrži 10 mg vorikonazola. Rekonstituiranu otopinu prije primjene treba dodatno razrijediti.

Pomoćne tvar s poznatim učinkom:

Svaka bočica sadrži 88,74 mg natrija i 2400 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vorikonazol je antimikotik širokog spektra iz skupine triazola i namjenjen 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* i *Fusarium*.

Voramol 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

Prije početka i za vrijeme terapije vorikonazolom treba nadzirati i ako je potrebno korigirati poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija (vidjeti dio 4.4.)

Preporučuje se Voramol primjenjivati maksimalnom brzinom od 3 mg/kg po satu tijekom 1 do 3 sata.

Voramol je dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 200 mg. Nadalje, dostupni su i drugi lijekovi koji sadrže vorikonazol u obliku 40 mg/ml praška za oralnu suspenziju i filmom obloženih tableta od 50 mg.

Liječenje

Odrasli

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

Detaljne informacije o preporučenim dozama navedene su u sljedećoj tablici

	Intravenski	Peroralno	
		Bolesnici 40 kg i više*	Bolesnici lakši od 40 kg*
Udarne doze (prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	4 mg/kg dva puta na dan	200 mg dva puta na dan	100 mg dva puta na dan

*odnosi se i na bolesnike u dobi od 15 godina i starije

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće ovisno o bolesnikovu kliničkom odgovoru i laboratorijskom mikološkom nalazu. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu, duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtjeva pažljivu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ograničeni su klinički podaci kojima bi se mogla utvrditi sigurnost dugotrajne intravenske primjene hidroksipropilbetadeks. (vidjeti dio 5.2)

Prilagodba doze (odrasli)

Ako bolesnici ne podnose intravensku primjenu 4 mg/kg dvaput na dan, smanjite dozu na 3 mg/kg dva puta na dan.

Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, oralna doza održavanja može se povisiti na 300 mg dva puta na dan. Za bolesnike lakše od 40 kg, oralna doza može se povisiti na 150 mg dva puta na dan.

Ako bolesnici ne mogu podnijeti liječenje tom povišenom dozom, oralnu dozu treba postepeno smanjivati za 50 mg do doze održavanja od 200 mg dva puta na dan (ili 100 mg dva puta na dan kod bolesnika lakših od 40 kg).

U slučaju primjene profilakse, vidite u nastavku.

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

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

Preporučuje se sljedeći režim doziranja:

	Intravenous	Oral
Udarina doza (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 dva puta na dan (maksimalna doza od 350 mg dva puta na dan)

Napomena: na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika starosti 2 do <12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescenata starosti 12 do <17 godina.

Preporučuje se započeti terapiju s intravenskom primjenom, a oralnu primjenu treba uzeti u obzir samo nakon što je postignuto značajnije kliničko poboljšanje. Treba napomenuti da će intravenska doza od 8 mg/kg dovesti do približno dvostruko veće izloženosti vorikonazolu u odnosu na oralnu dozu od 9 mg/kg.

Svi ostali adolescenti (12 do 14 godina i ≥ 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, intravenska doza se može povećavati u koracima od 1 mg/kg. Ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba smanjivati dozu u koracima od 1 mg/kg.

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 najviše 100 dana.

Profilaksa treba trajati što je kraće moguće ovisno o riziku od nastanka invazivne gljivične infekcije određene 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) zahtjeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.). Ograničeni su klinički podaci o sigurnosti dugotrajne intravenske primjene hidroksipropilbetadeksa.(vidjeti dio 5.2)

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 pojave nuspojava. U slučaju pojave nuspojava 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

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

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

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

U bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), dolazi do akumulacije intravenski primljenog otapala, hidroksipropilbetadeksa. U takvih bolesnika vorikonazol se mora primijeniti preoralno, osim ako procjena omjera koristi i rizika opravdava intravensku primjenu vorikonazola. U tih bolesnika mora se pomno pratiti razina kreatinina u serumu, te ukoliko se razina poveća potrebno je razmotriti prelazak na peroralno liječenje vorikonazolom (vidjeti dio 5.2). Ne preporuča se primjena u bolesnika koji nisu na hemodijalizi.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom i klirens mu iznosi 121 ml/min. Tijekom 4-satne hemodijalize ne odstrani se dovoljna količina vorikonazola koja bi opravdavala prilagodbu doze.

Intravenski primljeno otapalo, hidroksipropilbetadeks, uklanja se hemodijalizom s klirensom $37,5 \pm 24$ ml/min.

Oštećenje jetre

Preporuka je 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).

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

Vorikonazol je povezan s povišenjem vrijednosti testova funkcije jetre i s kliničkim znakovima oštećenja jetre, kao što je žutica pa ga u bolesnika s teškim oštećenjem 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. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali nije moguće dati preporuke za doziranje.

Ograničeni su klinički podaci o sigurnosti intravenske primjene hidroksipropilbetadeksa u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Voramol se mora rekonstituirati i razrijediti (vidjeti dio 6.6) prije primjene intravenskom infuzijom. Nije za primjenu u obliku bolusne injekcije.

4.3 Kontraindikacije

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

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji uvelike metaboliziraju putem CYP3A4 i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim reakcijama (vidjeti dio 4.5.):

- Terfenadin, astemizol
- Cisaprid
- Pimozid, lurasidon
- Kinidin
- Ivabradin
- Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin)
- Sirolimus
- Naloksefol
- Tolvaptan
- Finerenon
- Venetoklaks: Istodobna primjena je kontraindicirana na početku i tijekom faze titracije doze venetoklaksa.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji induciraju CYP3A4 i značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi:

- Istodobna primjena s rifampicinom, karbamazepinom, dugodjelujućim barbituratima, npr. fenobarbitalom, i gospinom travom (vidjeti dio 4.5.).
- Efavirenz:
Istodobna primjena standardnih doza vorikonazola s efavirenzom u dozi od 400 mg jednom dnevno ili većoj je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza efavirenza vidjeti dio 4.4.
- Ritonavir:
Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (400 mg i više dva puta na dan) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni manjih doza ritonavira vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

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

Trajanje intravenskog liječenja

Trajanje liječenje intravenskim oblikom ne smije biti dulje od 6 mjeseci (vidjeti dio 5.3).

Srce i krvne žile

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

Vorikonazol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmijским stanjima, kao što su:

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

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom, pretežno crvenilo i mučnina, primijećene su tijekom intravenske primjene vorikonazola. Ovisno o težini simptoma, potrebno je razmotriti prestanak liječenja (vidjeti dio 4.8).

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 primaju vorikonazol mora se pažljivo pratiti hepatotoksičnost. Kliničko zbrinjavanje trebalo bi uključivati laboratorijsku procjenu funkcije jetre (osobito AST-a i ALT-a) na samom početku liječenja vorikonazolom i zatim barem svaki tjedan tijekom prvog mjeseca liječenja. 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 primjena vorikonazola, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za pacijenta opravdava nastavak korištenja.

Praćenje funkcije jetre treba provoditi i u djece i odraslih.

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost
Uz to, vorikonazol se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo i aktinična keratoza, i pseudoporfirijom. Postoji potencijalno povećan rizik od kožnih reakcija/toksičnosti kod istodobne primjene fotosenzibilizirajućih lijekova (npr. metotreksata, itd.). 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 (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest), 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).
- Teške kožne nuspojave
Kod primjene vorikonazola prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje vorikonazolom ako se lezije pogoršaju.

Događaji povezani s nadbubrežnom žlijezdom

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

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

Dugotrajno liječenje

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

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

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

Nuspojave povezane s vidom

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

Bubrežne nuspojave

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 pratiti 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.

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 nuspojava 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).

Glasdegib (supstrat CYP3A4)

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

Inhibitori tirozin kinaze (supstrat CYP3A4)

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

Rifabutin (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-intervalu. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

Opijati kratkog djelovanja (supstrati CYP3A4)

Kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom, treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i ostalih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil) (vidjeti dio 4.5). Budući da je poluvijek alfentanila četverostruko produljen 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. hidroksidona) kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom. Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (vidjeti dio 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Pomoćne tvari

Natrij

Svaka bočica Voramola sadrži 88,74 mg natrija po bočici, što je odgovara 4,43 % maksimalnog dnevnog unosa natrija, koji po preporuci Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu iznosi 2 g.

Ciklodekstrini

Svaka bočica ovog lijeka sadrži 2400 mg hidroksipropilbetadeksa (što odgovara 120 mg/ml kada se rekonstituiru u 20 ml).

Ciklodekstrini su pomoćne tvari koje mogu utjecati na svojstva (poput toksičnosti ili penetracije kože) djelatne tvari i drugih lijekova. Sigurnosni aspekti ciklodekstrina razmatrani su tijekom razvoja i sigurnosne ocjene lijeka i jasno su navedeni u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Na temelju ispitivanja na životinjama i iskustva u ljudi, ne očekuju se štetni učinci ciklodekstrina pri dozama manjim od 20 mg/kg/dan.

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega može doći do akumulacije ciklodekstrina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

Tablica interakcija

Interakcije između vorikonazola i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici (oznaka "QD" znači jedanput na dan, "BID" dvaput na dan, "TID" triput na dan, a "ND" znači da nije određeno) poredane prema terapijskoj skupini. Smjer strelice kod svakog farmakokinetičkog parametra određen je ovisno o tome nalazi li se vrijednost koja predstavlja 90%-tni interval pouzdanosti omjera geometrijske sredine unutar ($\leftrightarrow$), ispod ($\downarrow$) ili iznad ($\uparrow$) granica raspona od 80-125%. Zvezdicom (*) je označena dvosmjerna

interakcija. $AUC\tau$, AUC_t and $AUC_{0-\infty}$ predstavljaju područje ispod krivulje tijekom doziranja, od nulte točke do vremena kad se izmjerila prva koncentracija lijeka, odnosno od početne, nulte točke do beskonačnosti.

Lijek	Interakcija promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Antacidi		
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifičan inhibitor CYP450 koji povišuje želučani pH]</i>	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol $AUC\tau$ ↑ 23 %	Nije potrebna prilagodba doze.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]</i>	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol $AUC\tau$ ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol $AUC\tau$ ↑ 41 % Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonске pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Ranitidin (150 mg BID) <i>[povećava želučani pH]</i>	Vorikonazol C_{max} i $AUC\tau$ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Antiaritmici		
Digoksin (0,25 mg QD) <i>[supstrat P-glikoproteina]</i>	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin $AUC\tau$ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Kinidin <i>[supstrat CYP3A4]</i>	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije kinidina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-interval, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Antibakterijski lijekovi		
Flukloksacilin <i>[induktor CYP450]</i>	Zabilježene su značajno smanjene koncentracije vorikonazola u plazmi.	Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu vorikonazola s flukloksacilinom, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.
Makrolidni antibiotici Azitromicin (500 mg QD)	 Vorikonazol C_{max} i $AUC\tau$ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

Eritromicin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	
Rifabutin [snažan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)* 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina 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 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.
Rifampicin (600 mg QD) [snažan induktor CYP450]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv raka		
Glasdegib [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervalu.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Tretinoin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Inhibitori tirozin kinaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti plazmatske koncentracije inhibitora tirozin kinaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pomno kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).

Venetoklaks [supstrat CYP3A]	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povišiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksa sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
Vinka alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na vinkristin i vinblastin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Antikoagulansi		
Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) [supstrat CYP2C9]	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.
Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (uključujući, no ne ograničavajući se na fenpropakumon, acenokumarol) [supstrati CYP2C9 i CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povišiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.	
Antikonvulzivi		
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (uključujući, no ne ograničavajući se na fenobarbital, mefobarbital) [snažni induktori CYP450]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Fenitoin [supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69 % Fenitoin C_{max} ↑ 67 % Fenitoin AUC_{τ} ↑ 81 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poviši 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).

Antidijabetici		
Sulfonilureje (uključujući, no ne ograničavajući se na: 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.
Antimikotici		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Vorikonazol $C_{\max}$ ↑ 57 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % Flukonazol $C_{\max}$ ND Flukonazol AUC_{τ} ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
Antihistaminici		
Astemizol [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Terfenadin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije terfenadina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv HIV-a		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor i supstrat CYP3A4]	Indinavir $C_{\max}$ ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol $C_{\max}$ ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]		
Visoka doza (400 mg BID)	Ritonavir $C_{\max}$ i AUC_{τ} ↔ Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 66 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 %	Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Niska doza (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{\max}$ ↓ 25 % Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % Vorikonazol $C_{\max}$ ↓ 24 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.

Drugi inhibitori HIV proteaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: 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 nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Efavirenz (nenukleoizidni inhibitor reverzne transkriptaze) [induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77 %	Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg QD ili više je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*	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 %	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).
Ostali nenukleoizidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (uključujući, no ne ograničavajući se na 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 učinku efavirenza na vorikonazol upućuju na to NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Antipsihotici		
Lurasidon [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povišiti koncentracije lurasidona u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Pimozid [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije pimozida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-interval, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Antivirusni lijekovi		
Letermovir [induktor CYP2C9 i CYP2C19]	Vorikonazol C _{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44 % Vorikonazol C ₁₂ ↓ 51 %	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovinom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.
Benzodiazepini		
[supstrati CYP3A4] Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7 puta	Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Midazolam (jedna doza od 7,5 mg peroralno)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 puta Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 puta	
Drugi benzodiazepini (uključujući, no ne ograničavajući se na triazolam, alprazolam)	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	
Kardiovaskularni lijekovi		
Ivabradin [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ivabradina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Pojačivači transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze		
Ivakaftor [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povišiti koncentracije ivakaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.	Preporučuje se smanjenje doze ivakaftora.
Derivati ergota		
Ergot alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na ergotamin i dihidroergotamin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povišiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi za gastrointestinalnu pokretljivost		
Cisaprid [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije cisaprida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Biljni lijekovi		
Gospina trava [induktor CYP450; induktor P-glikoproteina] 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Vorikonazol $AUC_{0-\infty} \downarrow 59 \%$	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Imunosupresivi		
[supstrati CYP3A4] Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)	Ciklosporin $C_{max} \uparrow 13 \%$ Ciklosporin $AUC_{\tau} \uparrow 70 \%$	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>
Everolimus [također supstrat P-glikoproteina]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povišiti koncentracije everolimusa u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povišiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).
Sirolimus (jedna doza od 2 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Sirolimus $C_{max} \uparrow 6,6$ puta Sirolimus $AUC_{0-\infty} \uparrow 11$ puta	Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)	Takrolimus $C_{max} \uparrow 117 \%$ Takrolimus $AUC_t \uparrow 221 \%$	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>
Mikofenolatna kiselina (jedna doza od 1 g) [supstrat UDP-glukuronil transferaze]	Mikofenolatna kiselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mikofenolatna kiselina $AUC_t \leftrightarrow$	Nije potrebna prilagodba doze.

Lijekovi za snižavanje lipida/inhibitori HMG-CoA reduktaze		
Statini (npr. lovastatin) [supstrati CYP3A4]	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.
Nesteroidni selektivni antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MR)		
Finerenon [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povišiti koncentracije finerenona u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)		
[supstrati CYP2C9]		
Ibuprofen (jedna doza od 400 mg)	S-ibuprofen C _{max} ↑ 20 % S-ibuprofen AUC _{0-∞} ↑ 100 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAIL-ima. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	Diklofenak C _{max} ↑ 114 % Diklofenak AUC _{0-∞} ↑ 78 %	
Opioidi		
Opijati dugog djelovanja [supstrati CYP3A4]	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Oksikodon C _{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon AUC _{0-∞} ↑ 3,6 puta	Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidroksidona). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Oksikodon (jedna doza od 10 mg)		
Metadon (32- 100 mg QD) [supstrat CYP3A4]	R-metadon (aktivni) C _{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivni) AUC _τ ↑ 47 % S-metadon C _{max} ↑ 65 % S-metadon AUC _τ ↑ 103 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QTc-interval. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Opijati kratkog djelovanja [supstrati CYP3A4]		
Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6 puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Fentanil AUC _{0-∞} ↑ 1,34 puta	
Antagonisti opioidnih receptora		
Naloksefol [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povišiti koncentracije naloksefola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Oralni kontraceptivi		
Oralni kontraceptivi* [supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinilestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Steroidi		
Kortikosteroidi Prednizolon (jedna doza od 60 mg) [supstrat CYP3A4]	Prednizolon C_{max} ↑ 11 % Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Nije potrebna prilagodba doze. Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu, npr. budezonid, i kortikosteroide za intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Antagonisti vazopresinskih receptora		
Tolvaptan [supstrat CYP3A]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni vorikonazola kod trudnica.

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

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

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju uvijek koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja vorikonazolom.

Dojenje

Izlučivanje vorikonazola u majčinom mlijeku nije istraženo. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja vorikonazolom.

Plodnost

U istraživanjima na životinjama nije uočen štetan utjecaj na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vorikonazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može izazvati prolazne i reverzibilne smetnje vida, uključujući zamućenje vida, promijenjenu/pojačanu vizualnu percepciju i/ili fotofobiju. Bolesnici moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su vožnja ili upravljanje strojevima dok traju ti simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil vorikonazola u odraslih zasniva se objedinjenoj bazi podataka o sigurnosti primjene lijeka 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, koja uključuje bolesnike s hematološkim zloćudnim bolestima, HIV inficirane bolesnike s kandidijazom jednjaka i refraktornim gljivičnim infekcijama, bolesnike bez neutropenije s kandidijazom ili aspergilozom, te zdrave dobrovoljce.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su oštećenje vida, povišena tjelesna temperatura, osip, povraćanje, mučnina, proljev, glavobolja, periferni edemi, abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije, respiratorni distress i bolovi u abdomenu.

Nuspojave su općenito bile blage do umjerene. Analizom podataka o sigurnosti lijeka nisu uočene klinički značajne razlike vezano uz dob, rasu ili spol.

Tablični prikaz nuspojava

Budući da je većina ispitivanja bila otvorene prirode u donjoj tablici 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 česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $<1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), vrlo rijetke ($<1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Nuspojave prijavljene kod ispitanika koji su dobivali vorikonazol:

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sinusitis	pseudomembranski i kolitis		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine		karcinom skvamoznih stanica (uključujući kožni SCC in situ)			

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
(uključujući ciste i polipe)		ili Bowenovu bolest)*			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , leukopenija, anemija	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertoničnost 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 intervala na EKGu, supraventrikularna	torsades de pointes, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
			tahikardija		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres ⁹	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			
Poremećaji probavnog sustava	proljev, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, žutica kolestatska, hepatitis ¹⁰	zatajenje jetre, hepatomegalija,olecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem, fototoksičnost ^{**}	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁸ , angio edem, aktinička keratoza*, multififormni pseudoporfirij i 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	povišene		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		vrijednosti kreatinina	vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

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

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.

³ Uključuje zakačenost 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 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 elektroretinograma (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 (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) u bolesnika koji su liječeni vorikonazolom kroz duži vremenski period, mehanizam djelovanja još nije utvrđen (vidjeti dio 4.4).

Testovi funkcije jetre

Ukupna incidencija 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 bolestima liječenje vorikonazolom rijetko se povezivalo sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Tu se ubrajaju slučajevi žutice, hepatitisa i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom

U zdravih ispitanika tijekom primjene intravenske infuzije vorikonazola pojavile su se anafilaktoidne reakcije uključujući crvenilo uz osjećaj vrućine, vrućicu, znojenje, tahikardiju, stezanje u prsima, dispneju, slabost, mučninu, pruritus i osip. Simptomi su se pojavili odmah nakon započinjanja infuzije (vidjeti dio 4.4).

Profilaksa

U otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju, u kojem su uspoređivani vorikonazol i itraconazol 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 itraconazol. Jetrene nuspojave izazvane liječenjem rezultirale su trajnim prekidom ispitivanog lijeka u 50 ispitanika (21,4%) liječenih vorikonazolom i 18 ispitanika (7,1%) liječenih itraconazolom.

Pedijatrijska populacija

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

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da 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 kod pedijatrijskih bolesnika koji su primili i do 5 puta veću intravensku dozu vorikonazola od preporučene. Prijavljena je samo jedna nuspojava i to fotofobija u trajanju od 10 minuta.

Nema poznatog antidota za vorikonazol.

Vorikonazol se hemodijalizira s klirensom od 121 ml/min. Intravenski vehikulum, hidroksipropilbetadeks, se hemodijalizira s klirensom od $37,5 \pm 24$ ml/min. Kod predoziranja, hemodijaliza može pomoći u uklanjanju vorikonazola iz tijela i hidroksipropilbetadeksa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Granične vrijednosti za ispitivanje osjetljivosti

Kriteriji za interpretaciju minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za ispitivanje osjetljivosti utvrđeni su od strane Europskog odbora za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) za vorikonazol i dostupni su na sljedećoj poveznici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 liječenja medijan trajanja peroralne primjene vorikonazola je 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 (9) 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 ubrojeni 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 tjedna po završetku liječenja	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tjedna 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 (7) 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 itraconazolom 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 itraconazol. 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-vrijednosti
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 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	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **

infekciji – 180. dan			
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	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (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 ispitan 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 infekciju gljivicom *Scedosporium prolificans* (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 intervala 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.

Dugotrajna sigurna primjena hidroksipropilbetadeksa je ograničena na 21 dan (250 mg/kg/dan).

Apsorpcija

Vorikonazol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene, a vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) dostižu se 1-2 sata nakon primjene. Procjenjuje se da apsolutna bioraspoloživost vorikonazola nakon peroralne primjene iznosi oko 96%. Nakon višekratne primjene vorikonazola s punomasnim obrokom C_{max} se smanjuje za 34%, a AUC 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) 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 ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} i AUC_{τ} je u zdravih starijih muškaraca (≥ 65 godina) bio 61% veći, a AUC_{τ} 86% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_{τ} između zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

U ispitivanjima s terapijskom primjenom lijeka doze se nisu prilagođavale s obzirom na dob. Praćena 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 primati doze za djecu (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega farmakokinetički profil hidroksipropilbetadeksa, sastavnice vorikonazola, ima kratak poluvijek od 1 do 2 sata i ne pokazuje nakupljanje nakon uzatopnih dnevnih doza. U zdravih osoba i u bolesnika s blagom do teškom renalnom insuficijencijom, većina (85%) hidroksipropilbetadeksa pri dozi od 8g se eliminira urinom. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega poluvijek je povećan iznad normalnih vrijednosti 2 puta, u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega poluvijek je povećan iznad normalnih vrijednosti 4 puta te u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega poluvijek je povećan iznad normalnih vrijednosti 6 puta. U tih bolesnika uzastopna primjena infuzije može dovesti do nakupljanja hidroksipropilbetadeksa dok se ne postigne stanje ravnoteže. Hidroksipropilbetadeks se uklanja hemodijalizom s klirensom od $37,5 \pm 24$ ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jedne peroralne doze (200 mg) AUC_{τ} 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 ciljni 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. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti.

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

Hidroksipropilbetadeks
Natrijev klorid
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Voramol se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji ili kanili. Potrebno je provjeriti vrećicu kako bi se bilo sigurno da je infuzija dovršena. Kada se dovrši infuzija lijeka Voramol, ista se linija može upotrijebiti za primjenu drugih intravenskih lijekova.

Krvni pripravci i kratkotrajna infuzija koncentriranih otopina elektrolita:

Poremećaje elektrolita poput hipokalemije, hipomagnezemije i hipokalcemije treba korigirati prije započinjanja liječenja vorikonazolom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Voramol se ne smije primjenjivati istodobno s bilo kojim krvnim pripravkom ili kratkotrajnom infuzijom koncentriranih otopina elektrolita, čak ni ako se koriste dvije odvojene infuzijske linije.

Potpuna parenteralna prehrana:

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

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6

6.3 Rok valjanosti

Neotvoren lijek: 3 godine

Dokazana kemijska i fizička stabilnost rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka u primjeni je 72 sata na sobnoj temperaturi (15-25°C) i u hladnjaku (2-8°C).

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku), osim ako priprema nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek prije rekonstitucije ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaka kartonska kutija sadrži 1 bočicu.

Prozirna staklena bočica, staklo tipa I, od 25 ml, sa sivim gumenim čepom od klorobutyla i aluminijskom kapicom s crvenim plastičnim *flip-off* zaštitnim poklopcem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

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

Potreban volumen koncentrata lijeka Voramol od 10 mg/ml

Tjelesna težina (kg)	Volumen koncentrata Voramola (10 mg/ml) potreban za:				
	dozu 3 mg/kg (broj bočica)	dozu 4 mg/kg (broj bočica)	dozu 6 mg/kg (broj bočica)	dozu 8 mg/kg (broj bočica)	dozu 9 mg/kg (broj bočica)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)

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

Rekonstituirana otopina (koncentrat) se može razrijediti sa:

9 mg/ml (0,9%) otopinom natrijevog klorida za injekciju

složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju

5%-tnom otopinom glukoze i otopinom Ringerovog laktata za intravensku infuziju

5%-tnom otopinom glukoze i 0,45%-tnom otopinom natrijevog klorida za intravensku infuziju

5%-tnom otopinom glukoze za intravensku infuziju

5%-tnom otopinom glukoze u otopini kalijevog klorida od 20 mEq za intravensku infuziju

0,45%-tnom otopinom natrijevog klorida za intravensku infuziju

5%-tnom otopinom glukoze i 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za intravensku infuziju

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

Dodatne informacije dostupne su zdravstvenim radnicima na kraju Upute o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Češka

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

HR-H-047271990

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.03.2015.

Datum posljednje obnove: 30.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25.02.2026.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode <http://www.halmed.hr>.