

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Vornal 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta Vornal 200 mg filmom obložene tablete sadrži 200 mg vorikonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna Vornal 200 mg filmom obložena tableta sadrži 257,050 mg laktoze hidrata.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do bjelkasta, bikonveksna filmom obložena tableta u obliku kapsule, promjera $15,9 \pm 0,3$ mm i debljine $6,20$ mm $\pm 0,30$ mm s utisnutim „200“ na jednoj strani i ravna na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

Vornal treba primjenjivati prvenstveno u bolesnika s progresivnim, moguće i po život opasnim infekcijama.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Ovim lijekom se mogu postići samo peroralne doze od 200 mg i 400 mg vorikonazola. Ovim lijekom nije moguće postići prilagodbu doze. Nije namijenjen primjeni kod bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg u dozi održavanja niti kod djece u dozi održavanja. Doze koje se postižu jačinom od 50 mg vorikonazola moguće je postići drugim odobrenim lijekovima.

Vorikonazol je dostupan i u obliku praška za otopinu za infuziju od 200 mg pod imenom Vorikonazol Sandoz.

Liječenje

Odrasli

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

Detaljne upute o preporučenom doziranju navedene su u sljedećoj tablici:

	Intravenski	Peroralno	
		Bolesnici tjelesne težine 40 kg i više*	Bolesnici tjelesne težine manje od 40 kg*
Udarne doza (prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	4 mg/kg dvaput na dan	200 mg dvaput na dan	100 mg dvaput na dan

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

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće ovisno o kliničkom i mikološkom odgovoru bolesnika. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Prilagodba doze (odrasli)

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

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

U slučaju primjene kao profilakse, pogledajte u nastavku.

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

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

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

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

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

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

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

Prilagodba doze (djeca [2 do <12 godina] i mlađi adolescenti male tjelesne težine [12 do 14 godina i <50 kg])

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

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

Profilaksa u odraslih i djece

Profilaksu je potrebno započeti na dan transplantacije i smije se davati najviše 100 dana. Profilaksa treba trajati što kraće ovisno o riziku od nastanka invazivne gljivične infekcije definirane neutropenijom ili imunosupresijom. Smije se nastaviti najviše 180 dana nakon transplantacije u slučaju nastavka imunosupresije ili reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) (vidjeti dio 5.1.).

Doziranje

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

Trajanje profilakse

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

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

Sljedeće informacije odnose se i na liječenje i na profilaksu

Prilagodba doze

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

Prilagodba doze u slučaju istodobne primjene

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

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

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

Stariji bolesnici

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

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrega ne utječe na farmakokinetiku peroralno primijenjenog vorikonazola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu nakon peroralne primjene u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Tijekom četverosatne hemodijalize ne odstrani se dovoljna količina vorikonazola koja bi opravdala prilagodbu doze.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Vornal 200 mg filmom obložene tablete moraju se uzimati najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

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

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

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

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

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

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

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

Istodobna primjena s gospinom travom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

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

Srce i krvne žile

Vorikonazol se povezuje s produljenjem QTc-intervala. Opisani su rijetki slučajevi *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i neke dodatne faktore rizika, kao što su prethodna kardiotskična kemoterapija, kardiomiopatija, hipokalijemija, te istodobno uzimanje nekih lijekova koji mogu pridonjeti nastanku *torsades de pointes*. Vorikonazol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmickim stanjima, kao što su:

- prirodno ili stečeno produljenje QTc-intervala
- kardiomiopatija, osobito ako je prisutno i zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova koji produljuju QTc-interval. Poremećaje elektrolita poput hipokalijemije, hipomagnezijemije i hipokalcijemije treba nadzirati i po potrebi korigirati prije početka i tijekom liječenja vorikonazolom (vidjeti dio 4.2.). U ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljca ispitivao se učinak vorikonazola na QTc-interval uz primjenu pojedinačnih doza i do 4 puta većih od uobičajene dnevne doze. Niti u jednog ispitanika nije

primijećeno produljenje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granice od 500 ms (vidjeti dio 5.1.).

Hepatotoksičnost

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

Praćenje funkcije jetre

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

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

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

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost
Uz to, vorikonazol se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfirija. Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene vorikonazola, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te koriste zaštitnu odjeću i sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF).
- Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC, engl. *squamous cell carcinoma*)
Karcinom skvamoznih stanica kože prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene vorikonazola i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena vorikonazola, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. Vorikonazol treba ukinuti ako se identificiraju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti odjeljak u nastavku „Dugotrajno liječenje“).
- Eksfolijativne kožne reakcije
Kod primjene vorikonazola prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*) poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje vorikonazolom ako se lezije pogoršaju.

Dugotrajno liječenje

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

Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC) prijavljen je u vezi s dugotrajnim liječenjem vorikonazolom.

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

Nuspojave vezane uz vid

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

Bubrežne nuspojave

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

Nadzor bubrežne funkcije

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

Nadzor funkcije gušterače

Bolesnike, osobito djecu, u kojih postoje faktori rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna kemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica) treba pomno nadzirati tijekom liječenja vorikonazolom. Pri ovakvom kliničkom stanju može se razmotriti praćenje vrijednosti amilaze ili lipaze u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola u pedijatrijskih ispitanika mladih 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 malapsorpciju ili premalu tjelesnu težinu za svoju dob. U takvim se slučajevima preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

Ozbiljne kožne nuspojave (uključujući SCC)

Učestalost fototoksičnih reakcija veća je u pedijatrijskoj populaciji. Budući je prijavljen razvoj SCC-a, obavezne su stroge mjere fotozaštite u ovoj populaciji bolesnika. U djece s lezijama uzrokovanim fotostarenjem, kao što su lentigo ili pjege, preporučuje se izbjegavanje sunca i dermatološki kontrolni pregledi čak i nakon prekida liječenja.

Profilaksa

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

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina kada 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 efavirenta smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.5.)

Rifabutin (snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada 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 povisiti 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 nezavisnom je objavljenom ispitivanju istodobna primjena vorikonazola s fentanilom rezultirala povećanjem prosječnog $AUC_{0-\infty}$ fentanila, možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (uključujući dulji nadzor respiratorne funkcije).

Opijati dugog djelovanja (supstrati CYP3A4)

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

Flukonazol (inhibitor enzima CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Vornal 200 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Vornal 200 mg filmom obložene tablete sadrže natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici tj. zanemarivu količinu natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vorikonazol se metabolizira putem izoenzima citokroma P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 i inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu povisiti, a njihovi induktori sniziti koncentraciju vorikonazola u plazmi, a vorikonazol potencijalno može povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih izoenzima citokroma P450.

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

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

Tablica interakcija

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

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

Lijek [mehanizam interakcije]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin i terfenadin [<i>supstrati CYP3A4</i>]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do pojave <i>torsades de pointes</i>	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (npr. fenobarbital, mefobarbital) [<i>snažni induktori CYP450</i>]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)
<u>Efavirenz</u> (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [<i>induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4</i>]		
Efavirenz 400 mg QD,	<u>Efavirenz</u> C_{max} \uparrow 38%	Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama

<p>primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID*</p> <p>Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*</p>	<p><u>Efavirenz</u> AUC_{τ} \uparrow 44% Vorikonazol C_{max} \downarrow 61% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 77%</p> <p>U usporedbi s dozom efavirenza od 600 mg QD: Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz AUC_{τ} \uparrow 17%</p> <p>U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID: Vorikonazol C_{max} \uparrow 23% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 7%</p>	<p>efavirenza od 400 mg QD ili više je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).</p> <p>Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenza snizi na 300 mg QD. Kada se prekine liječenje vorikonazolom, efavirenz treba vratiti na početnu dozu (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).</p>
<p>Ergot alkaloidi (npr. ergotamin i dihidroergotamin) [<i>supstrati CYP3A4</i>]</p>	<p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)</p>
<p>Rifabutin [<i>snažan induktor CYP450</i>]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)*</p> <p>300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} \downarrow 69% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 78%</p> <p>U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} \downarrow 4% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 32%</p> <p>Rifabutin C_{max} \uparrow 195% Rifabutin AUC_{τ} \uparrow 331% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} \uparrow 104% Vorikonazol AUC_{τ} \uparrow 87%</p>	<p>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 nuspojave rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.</p>
<p>Rifampicin (600 mg QD) [<i>snažni induktor CYP450</i>]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} \downarrow 93% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 96%</p>	<p>Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [<i>snažan induktor CYP450; inhibitor i susprati CYP3A4</i>]</p> <p>Visoka doza (400 mg BID)</p> <p>Niska doza (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} i AUC_{τ} \leftrightarrow Vorikonazol C_{max} \downarrow 66% Vorikonazol AUC_{τ} \downarrow 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} \downarrow 25% Ritonavir AUC_{τ} \downarrow 13%</p>	<p>Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)</p> <p>Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze</p>

	Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39%	ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.
Gospina trava [induktor CYP450; induktor P-glikoproteina] 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju: Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)
Everolimus [supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola i everolimusa se ne preporučuje jer se očekuje da bi vorikonazol značajno povisio koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4.).
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.
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 povisi na 5 mg/kg BID intravenski ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2.).
Antikoagulansi Varfarin (jedna doza od 30 mg, primjenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) [supstrat CYP2C9] Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (npr. fenprokumon, acenokumarol)	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko. Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije kumarina u plazmi, što može	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.

[<i>supstrati CYP2C9, CYP3A4</i>]	produljiti protrombinsko vrijeme.	
Benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) [<i>supstrati CYP3A4</i>]	Iako ova interakcija nije klinički ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Imunosupresivi [<i>supstrati CYP3A4</i>]		
Sirolimus (jedna doza od 2 mg)	U obavljenom neovisnom ispitivanju: Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta	Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)
Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)	Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 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>
Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)	Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 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 povisiti doza.</u>
Opijati dugog djelovanja [<i>supstrati CYP3A4</i>]		
Oksikodon (jedna doza od 10 mg)	U neovisnom obavljenom ispitivanju: Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta	Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Metadon (32-100 mg QD)	R–metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i

[<i>supstrat CYP3A4</i>]	R–metadon (aktivni) $AUC_{\tau} \uparrow 47\%$ S–metadon $C_{max} \uparrow 65\%$ S–metadon $AUC_{\tau} \uparrow 103\%$	toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QT-intervalu. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) [<i>supstrati CYP3A4</i>] Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-ibuprofen $C_{max} \uparrow 20\%$ S-ibuprofen $AUC_{0-\infty} \uparrow 100\%$ Diklofenak $C_{max} \uparrow 114\%$ Diklofenak $AUC_{0-\infty} \uparrow 78\%$	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAIL-ima. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Omeprazol (40 mg QD)* [<i>inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4</i>]	Omeprazol $C_{max} \uparrow 116\%$ Omeprazol $AUC_{\tau} \uparrow 280\%$ Vorikonazol $C_{max} \uparrow 15\%$ Vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 41\%$ Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [<i>supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19</i>] Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol $C_{max} \uparrow 36\%$ Etinilestradiol $AUC_{\tau} \uparrow 61\%$ Noretisteron $C_{max} \uparrow 15\%$ Noretisteron $AUC_{\tau} \uparrow 53\%$ Vorikonazol $C_{max} \uparrow 14\%$ Vorikonazol I $AUC_{\tau} \uparrow 46\%$	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Opijati kratkog djelovanja [<i>supstrati CYP3A4</i>] Alfentanil (jedna doza od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, primjenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	U obavljenom neovisnom ispitivanju: Alfentanil $AUC_{0-\infty} \uparrow 6$ puta U obavljenom neovisnom ispitivanju: Fentanil $AUC_{0-\infty} \uparrow 1,34$ puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja koji imaju strukturu sličnu alfentanilu koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
Statini (npr.lovastatin) [<i>supstrati CYP3A4</i>]	Iako ova interakcija nije klinički ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Treba razmotriti smanjenje doze statina.
Sulfonilureje (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [<i>supstrati CYP2C9</i>]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.Treba razmotriti smanjenje doze

	sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	sulfonilureje.
Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [<i>supstrati CYP3A4</i>]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaze (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [<i>supstrati i inhibitori CYP3A4</i>]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [<i>supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450</i>]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola i vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o učinku efavirensa na vorikonazol upućuju na to da NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pažljivo nadzirati bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Cimetidin (400 mg BID) [<i>nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH</i>]	Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23%	Nije potrebna prilagodba doze.
Digoksin (0,25 mg QD) [<i>supstrat P-glikoproteina</i>]	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Indinavir (800 mg TID) [<i>inhibitor i supstrat CYP3A4</i>]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Makrolidni antibiotici Eritromicin (1 g BID) [<i>inhibitor CYP3A4</i>] Azitromicin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.
Mikofenolna kiselina (jedna doza od 1 g) [<i>supstrat UDP-glukuronil transferaze</i>]	Mikofenolna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolna kiselina AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Prednizolon (jedna doza od 60 mg) [<i>supstrat CYP3A4</i>]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze.

Ranitidin (150 mg BID) <i>[povisuje želučani pH]</i>	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} \leftrightarrow	Nije potrebna prilagodba doze.
---	--	--------------------------------

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Vornal u trudnica.

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

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

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi uvijek moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje

Izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko nije ispitivano. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja lijekom Vornal.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasa organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sinusitis	pseudomembranski i kolitis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)					karcinom skvamoznih stanica*
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, hipertenzija ³ , parestezija, somnolencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidni poremećaj ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, nistagmus	

Poremećaji oka	oštećenje vida ⁶	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca ⁷ , papiloedem ⁸ , okulgirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Klasa 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)
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT-intervalu na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	torsades de pointes, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	respiratorni distres ⁹	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, žutica kolestatska, hepatitis ¹⁰	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza		

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁸ , angioedem, aktinička keratoza*, multififormni pseudoporfirijask i eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
-----------------------------------	------	--	--	--	---

Klasa 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)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis		periostitis*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica ¹¹ , astenija, zimica	reakcija na mjestu injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.

³ Uključuje zakočenost šije i tetaniju.

⁴ Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

⁶ Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.

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

⁸ Vidjeti dio 4.4.

⁹ Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.

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

¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

Opis odabranih nuspojava

Oštećenja vida

Oštećenja vida s vorikonazolom bila su vrlo česta u kliničkim ispitivanjima (uključujući zamagljeni vid, fotofobiju, kloropsiju, kromatopsiju, sljepoću za boje, cijanopsiju, poremećaj oka, halo vid, noćnu sljepoću, oscilopsiju, fotopsiju, svjetlucajuću skotomu, smanjenje oštrine vida, svjetlinu vida, ispade vidnog polja, skotome i ksanatopsiju). Ta su oštećenja vida bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina ih se spontano povukla unutar 60 minuta te nisu primijećeni klinički značajni dugoročni poremećaji vida. Postoje dokazi o smanjenju intenziteta poremećaja vida kod primjene višekratnih doza vorikonazola. Oštećenja vida su uglavnom bila blaga, rijetko su dovela do prekida primjene lijeka i nisu bila povezana s dugoročnim posljedicama. Moguće je da su povezana 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 ozbiljnim osnovnim bolestima koji su istodobno primali veliki broj lijekova. U većini slučajeva radilo se o blagim do umjereno teškim osipima. Bolesnici su tijekom primjene vorikonazola razvijali teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (manje često), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (rijetko) i multififormni eritem (rijetko) (vidjeti dio 4.4.).

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

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

Testovi funkcije jetre

Ukupna incidencija povećanja vrijednosti transaminaza $>3 \times \text{ULN}$ (ne nužno uključujući i nuspojavu) u ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali vorikonazol iznosila je 18,0% (319/1768) u odraslih i 25,8% (73/283) kod pedijatrijskih ispitanika koji su primili vorikonazol u kombiniranu terapijsko-profilaktičku svrhu. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre povezani s višim koncentracijama vorikonazola u plazmi i/ili višim dozama. Većina odstupanja vrijednosti parametara funkcije jetre se tijekom primjene lijeka normalizirala bez prilagodbe doze, ili nakon prilagodbe doze, uključujući i prekid primjene lijeka.

U bolesnika s drugim ozbiljnim osnovnim bolestima liječenje vorikonazolom se povezivalo sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Tu se ubrajaju slučajevi žutice, hepatitisa i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.).

Profilaksa

U otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju, u kojem su uspoređivani vorikonazol i 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 tranzaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3% kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća učestalost kožnih reakcija (pogotovo 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): reakcije fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje vrijednosti bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), papiloedem (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

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

Antidot za vorikonazol nije poznat.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Vorikonazol je triazolski antimikotik. Primarni je način djelovanja vorikonazola inhibicija gljivičnim citokromom P450 posredovane demetilacije 14-alfa-lanosterola, što predstavlja ključni korak u biosintezi gljivičnog ergosterola. Nakupljanje 14-alfa-metil sterola povezano je s posljedičnim gubitkom ergosterola iz gljivične stanične membrane i može biti odgovorno za antifungalno djelovanje

vorikonazola. Vorikonazol je pokazao veću selektivnost za enzime gljivičnog citokroma P450 nego za različite enzimske sustave citokroma P450 u sisavaca.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Farmakokinetičko-farmakodinamičke analize podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja otkrile su pozitivnu povezanost između koncentracija vorikonazola u plazmi i poremećaja rezultata 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 flukonazol rezistentnu *C. krusei* 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 djelotvornost, definirana kao djelomičan ili potpun odgovor, dokazana je za vrste iz roda *Aspergillus* uključujući *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, vrste iz roda *Candida* uključujući *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis* i za ograničeni 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 s 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. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* i vrstama iz roda *Trichosporon*, uključujući *T. beigelii*.

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

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

Granične vrijednosti

Prije početka liječenja treba uzeti uzorke za mikokulturu i druge relevantne laboratorijske pretrage (serologija, histopatologija) kako bi se izoliralo i identificiralo uzročnike. S liječenjem se može započeti prije nego budu poznati rezultati kulture i drugih laboratorijskih pretraga; međutim, kada ti rezultati budu poznati, antimikrobnu terapiju treba uskladiti s dobivenim nalazima.

Vrste koje najčešće uzrokuju infekcije u ljudi uključuju *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, a uobičajene minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) vorikonazola za sve navedene vrste iznose manje od 1 mg/l.

Međutim, djelovanje vorikonazola *in vitro* na vrste iz roda *Candida* nije ujednačeno. Konkretno, kod *C. glabrata*, vrijednosti MIK-a vorikonazola za izolate rezistentne na flukonazol proporcionalno su

veće od onih za izolate osjetljive na flukonazol. Stoga, svakako treba učiniti napor da se *Candida* identificira do razine vrste. Ako je dostupno ispitivanje osjetljivosti na antimikotike, rezultati MIK-a mogu se interpretirati pomoću kriterija graničnih vrijednosti utvrđenih od strane Europskog odbora za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST).

EUCAST granične vrijednosti

<i>Vrste iz roda Candida</i>	Granična vrijednost MIK-a (mg/l)	
	≤S (osjetljivi)	>R (rezistentni)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida glabrata</i> ²	Nema dovoljno dokaza	
<i>Candida krusei</i> ³	Nema dovoljno dokaza	
<i>Druge vrste iz roda Candida</i> ⁴	Nema dovoljno dokaza	

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

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

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

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

Kliničko iskustvo

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

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

Vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na vrste iz roda *Aspergillus*. Prednost vorikonazola s obzirom na djelotvornost i preživljenje, u odnosu na konvencionalni amfotericin B, u primarnom liječenju akutne invazivne aspergiloze dokazana je u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju s 277 imunokompromitiranih bolesnika liječenih tijekom 12 tjedana.

Vorikonazol se primjenjivao intravenski, počevši s udarnom dozom od 6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata i nastavljajući dozom održavanja od 4 mg/kg svakih 12 sati tijekom najmanje 7 dana. Nakon toga se moglo prijeći na peroralni oblik lijeka u dozi od 200 mg svakih 12 sati. Median trajanja intravenske primjene vorikonazola bio je 10 dana (raspon 2-85 dana). Nakon intravenskog liječenja medijan trajanja peroralne primjene vorikonazola iznosio je 76 dana (raspon 2-232 dana).

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

Ovo je ispitivanje potvrdilo rezultate ranijeg prospektivnog ispitivanja, u kojem je zabilježen pozitivan ishod u 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 i diseminiranom aspergilozom koji su imali transplataciju koštane srži ili solidnih organa, ili su bolovali od hematoloških malignih bolesti, karcinoma i AIDS-a.

Kandidemija u bolesnika bez neutropenije

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

U sekundarnoj analizi u kojoj su korištene ocjene DRC-a u posljednjoj ocjenjivoj vremenskoj točki (završetak liječenja, odnosno 2, 6 ili 12 tjedana po završetku liječenja), stopa pozitivnog odgovora u skupini liječenoj vorikonazolom iznosila je 65%, a u skupini liječenoj amfotericinom B pa potom flukonazolom 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>
<i>završetak liječenja</i>	<i>178 (72 %)</i>	<i>88 (72 %)</i>
<i>2 tjedna po završetku liječenja</i>	<i>125 (50 %)</i>	<i>62 (51 %)</i>
<i>6 tjedana po završetku liječenja</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>55 (45 %)</i>
<i>12 tjedana po završetku liječenja</i>	<i>104 (42 %)</i>	<i>51 (42 %)</i>

Ozbiljne refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika s ozbiljnim refraktornim sistemskim infekcijama čiji je uzročnik bila *Candida* (uključujući kandidemiju, diseminiranu i druge oblike invazivne kandidijaze), u kojih prethodno liječenje drugim antimikoticima, posebice flukonazolom, nije bilo djelotvorno. 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 gljivica:

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

uključujući i nekim iz roda *Scedosporium*.

Vrsta iz roda *Fusarium*: Sedam od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom uspješno je odgovorilo na terapiju (3 potpuna, 4 djelomična odgovora). Od 7 navedenih bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1 infekciju sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 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 – djelotvornost u primatelja transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT, engl. *hematopoietic stem cell transplant*) bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije

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

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

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti (CI)	P- vrijedno st
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 invazivna gljivična infekcija do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija tijekom 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

Stopa pojave invazivne gljivične infekcije (IFI) do 180. dana i primarni ishod ispitivanja, tj. uspjeh na 180. dan, za bolesnike s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), odnosno s mijeloablativnim postupkom, prikazani su 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)
Pojava invazivne gljivične infekcije – 180. dan	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Uspjeh na 180. dan*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)*

* Primarni ishod ispitivanja

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

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

Mijeloablativni postupci liječenja

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

* Primarni ishod ispitivanja

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

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

Sekundarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – djelotvornost 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 invazivnom gljivičnom infekcijom. Primarni ishod bila je stopa pojave dokazane i vjerojatne invazivne gljivične infekcije tijekom prve godine nakon HSCT-a. Skupina MITT obuhvaćala je 40 bolesnika s prethodnom invazivnom gljivičnom infekcijom, uključujući 31 s aspergilozom, 5 s kandidijazom i 4 s drugom invazivnom gljivičnom infekcijom. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom bio je 95,5 dana u skupini MITT.

Dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije nastale su u 7,5% (3/40) bolesnika tijekom prve godine nakon HSCT-a, uključujući jedan slučaj kandidemije, jedan slučaj scedosporioze (oba relapsi prethodne invazivne gljivične infekcije) te jedan slučaj zigomikoze.

Stopa preživljavanja na 180. dan bila je 80,0% (32/40), a u 1. godini bila je 70,0% (28/40).

Trajanje liječenja

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

Pedijatrijska populacija

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

za bolesnike u dobi od 2 do <12 godina i 77,8% (7/9) kod bolesnika u dobi od 12 do <18 godina. Kod bolesnika s ICC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 85,7% (6/7), a za bolesnike s EC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 70% (7/10). Ukupna stopa reakcije (ICC i EC zajedno) bila je 88,9% (8/9) za bolesnike u dobi od 2 do <12 godina i 62,5% (5/8) za bolesnike u dobi od 12 do <18 godina.

Klinička ispitivanja u kojima je ispitivan QTc- interval

U placebo kontroliranom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju s jednokratnom dozom lijeka, praćen je učinak lijeka na QTc- interval u zdravih ispitanika. Ispitivanje je provedeno s 3 različite peroralne doze vorikonazola i ketokonazolom. Srednja vrijednost maksimalnog produljenja QTc-intervalu u odnosu na početne vrijednosti, korigirana za placebo, iznosila je 5,1 ms kod primjene doze vorikonazola od 800 mg, 4,8 ms kod primjene doze od 1200 mg te 8,2 ms kod primjene doze od 1600 mg, dok je kod primjene ketokonazola u dozi od 800 mg produljenje iznosilo 7,0 ms. Niti u jednog ispitanika iz bilo koje skupine se QTc-interval nije produljio za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost. Niti u jednog ispitanika nije primijećeno produljenje intervala preko potencijalno klinički značajnog praga od 500 ms.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička obilježja

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

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 mg dvaput na dan na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_t) 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 vorikonazolu 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 nakupljanja lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

Apsorpcija

Vorikonazol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene, a vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) dostižu se 1-2 sata nakon primjene. Procjenjuje se da apsolutna bioraspoloživost vorikonazola nakon peroralne primjene iznosi oko 96%. Nakon višekratne primjene vorikonazola s punomasnim obrokom C_{max} se smanjuje za 34%, a AUC_t 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 tkivima. Procjenjuje se da se na proteine plazme vezuje u omjeru od 58%. U svim uzorcima cerebrospinalnog likvora osmero bolesnika iz programa milosrdne primjene lijeka utvrđene su mjerljive koncentracije vorikonazola.

Biotransformacija

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

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

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

Glavni metabolit vorikonazola je N-oksid, koji čini 72% radioaktivno obilježenih metabolita koji cirkuliraju u plazmi. Ovaj metabolit ima minimalno antifugalno 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 pokazatelj kumulacije ni eliminacije vorikonazola.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol

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

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

Starije osobe

U jednom ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih starijih muškaraca bio 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 obzirom na dob. Uočena je povezanost koncentracije u plazmi i dobi. Sigurnosni je profil vorikonazola podjednak u mladih i starijih bolesnika te stoga nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze u djece i adolescenata temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <12

godina i 26 imunokompromitiranih bolesnika adolescentnih bolesnika u dobi od 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_T) u djece nakon intravenske primjene udarne doze od 9 mg/kg usporediva s onom u odraslih nakon intravenske primjene udarne doze od 6 mg/kg. Predviđena ukupna izloženost u djece nakon intravenske primjene lijeka u dozi održavanja od 4 mg/kg dvaput na dan bila je usporediva s onom u odraslih nakon intravenske primjene 3 mg/kg dvaput na dan, dok je izloženost u djece nakon intravenske primjene doze održavanja od 8 mg/kg dvaput na dan bila usporediva s onom u odraslih nakon intravenske 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 pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle odražava veći kapacitet eliminacije lijeka u pedijatrijskih bolesnika zbog većeg omjera između jetrene mase i tjelesne mase. Međutim, bioraspoloživost nakon peroralne primjene može biti ograničena u pedijatrijskih bolesnika s malom apsorpcijom i vrlo malom tjelesnom težinom za njihovu dob. U tom se slučaju preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jedne peroralne doze (200 mg), AUC je bio 233% veći u ispitanika s blagom do umjereno 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_T je bio podjednak u ispitanika s umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij B) koji su dobivali dozu održavanja od 100 mg vorikonazola dvaput na dan i u ispitanika s normalnom funkcijom jetre 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. Standardna ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, odnosno kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

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

Film ovojnica:

HPMC2917/hipromeloza (E464)
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
triacetin.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/Al blisteru, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-500435295

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20.06.2013. /03.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2019.