

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg prašek za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg vorikonazola.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg vorikonazola. Ko je raztopina rekonstituirana, je pred uporabo potrebna nadaljnja redčitev.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje do 69 mg natrija v obliki natrijevega hidroksida za uravnavanje pH.

Ena viala vsebuje 2660 mg ciklodekstrina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje  
Bel ali skoraj bel liofiliziran prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi je širokospektralni triazolni antimikotik, indiciran pri odraslih in otrocih, starih 2 leti ali več, za:

- zdravljenje invazivne aspergiloze,
- zdravljenje kandidemije pri nenevtropeničnih bolnikih,
- zdravljenje resnih, invazivnih, proti flukonazolu odpornih okužb s *Candido* (vključno s *C. krusei*),
- zdravljenje resnih glivičnih okužb, ki jih povzročajo *Scedosporium spp.* in *Fusarium spp.*

Zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi je namenjeno predvsem uporabi pri bolnikih z napredujočimi, potencialno življenjsko ogrožajočimi okužbami.

Profilaksa invazivnih glivičnih okužb pri prejemnikih alogenskih presadkov krvotvornih matičnih celic (HSCT – Haematopoietic Stem Cell Transplant) z velikim tveganjem.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Pred začetkom in med zdravljenjem z vorikonazolom je treba spremljati in po potrebi korigirati elektrolitske motnje, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi je priporočljivo aplicirati s hitrostjo največ 3 mg/kg na uro v obdobju od 1 ure do 3 ur.

Vorikonazol je na voljo tudi v obliki 50 mg in 200 mg filmsko obloženih tablet in 40 mg/ml praška za peroralno suspenzijo.

## Zdravljenje

### *Odrasli*

Zdravljenje je treba začeti z navedenim polnilnim odmerjanjem intravenskega zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi ali peroralnega vorikonazola, da se na 1. dan doseže plazemsko koncentracijo, ki je blizu stanja dinamičnega ravnovesja. Glede na veliko peroralno biološko uporabnost (96 %, glejte poglavje 5.2) je menjava med intravensko in peroralno uporabo primerna, če je klinično indicirana.

Podrobne informacije o priporočilih za odmerjanje prikazuje naslednja preglednica:

	intravensko	peroralno	
		bolniki s telesno maso 40 kg in več*	bolniki s telesno maso manj kot 40 kg*
<b>polnilni odmerek (prvih 24 ur)</b>	6 mg/kg vsakih 12 ur	400 mg vsakih 12 ur	200 mg vsakih 12 ur
<b>vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)</b>	4 mg/kg dvakrat na dan	200 mg dvakrat na dan	100 mg dvakrat na dan

\*To se nanaša tudi na bolnike, stare 15 let in več.

### *Trajanje zdravljenja*

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše, odvisno od bolnikovega kliničnega in mikološkega odziva. Pri dolgotrajni izpostavljenosti vorikonazolu, daljši od 180 dni (6 mesecev), je treba natančno oceniti razmerje med koristmi in tveganji (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Klinični podatki za oceno varnosti intravensko uporabljenega hidroksipropilbetadeksa pri dolgotrajnem zdravljenju so maloštevilni (glejte poglavje 5.2).

### *Prilagajanje odmerka (odrasli)*

Če bolnik ne prenaša intravenskega zdravljenja s 4 mg/kg dvakrat na dan, odmerek zmanjšajte na 3 mg/kg dvakrat na dan.

Če bolnikov odziv na zdravljenje ni zadosten, se lahko vzdrževalni odmerek pri peroralnem dajanju poveča na 300 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg, se peroralni odmerek lahko poveča na 150 mg dvakrat na dan.

Če bolnik zdravljenja z večjim odmerkom ne prenaša, peroralni odmerek zmanjšujte v korakih po 50 mg na vzdrževalni odmerek 200 mg dvakrat na dan (ali na 100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg).

Če se zdravilo uporablja za profilakso, glejte spodaj.

### *Otroci (2 leti do < 12 let) in mlajši mladostniki z majhno telesno maso (12 do 14 let in < 50 kg)*

Vorikonazol je treba pri mlajših mladostnikih z majhno telesno maso odmerjati kot pri otrocih, saj lahko presnavljajo vorikonazol na način, ki je bolj podoben presnovi pri otrocih kot pri odraslih.

Priporočena shema odmerjanja je:

	intravensko	peroralno
<b>polnilni odmerek (prvih 24 ur)</b>	9 mg/kg vsakih 12 ur	ni priporočljivo
<b>vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)</b>	8 mg/kg dvakrat na dan	9 mg/kg dvakrat na dan (največji odmerek 350 mg dvakrat na dan)

Opomba: Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri 112 imunsko oslabeledih pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do < 12 let, in 26 imunsko oslabeledih mladostnikih, starih od 12 do < 17 let.

Priporočljivo je, da zdravljenje začnemo z intravensko obliko, o peroralni uporabi pa razmislimo le po pomembnem kliničnem izboljšanju. Treba je upoštevati, da intravenski odmerek 8 mg/kg povzroči približno 2-krat večjo izpostavljenost vorikonazolu kot peroralni odmerek 9 mg/kg.

*Vsi drugi mladostniki (12 do 14 let in  $\geq 50$  kg; 15 do 17 let ne glede na telesno maso)*  
Vorikonazol je treba odmerjati kot pri odraslih.

*Prilagajanje odmerka (otroci [2 leti do < 12 let] in mlajši mladostniki z majhno telesno maso [12 do 14 let in < 50 kg])*

Če je bolnikov odziv na zdravljenje nezadosten, se intravenski odmerek lahko povečuje v korakih po 1 mg/kg.

Če bolnik zdravljenja ne prenaša, intravenski odmerek zmanjšujemo v korakih po 1 mg/kg.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do < 12 let, z insuficienco jeter ali ledvic ni raziskana (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

#### Profilaksa pri odraslih in otrocih

Profilakso je treba začeti na dan presaditve, uporablja pa se lahko največ 100 dni. Profilaksa mora biti čim krajša, trajanje pa naj bo odvisno od tveganja za pojav invazivne glivične okužbe (IGO), ki se kaže kot nevtropenija ali imunosupresija. Pri neprekinjeni imunosupresiji ali bolezni presadka proti prejemniku (GvHD - Graft versus Host Disease) lahko traja največ 180 dni po presaditvi (glejte poglavje 5.1).

#### *Odmerjanje*

Priporočeni režim odmerjanja pri profilaksi je enak kot pri zdravljenju pri ustreznih starostnih skupinah. Glejte preglednice zdravljenja zgoraj.

#### *Trajanje profilakse*

Varnosti in učinkovitosti uporabe vorikonazola, daljše od 180 dni, v kliničnih preskušanjih niso ustrezno raziskali.

Uporaba vorikonazola pri profilaksi, daljši od 180 dni (6 mesecev), zahteva natančno oceno razmerja med koristmi in tveganji (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Klinični podatki za oceno varnosti intravensko uporabljenega hidroksipropilbetadeksa pri dolgotrajnem zdravljenju so maloštevilni (glejte poglavje 5.2).

Naslednja navodila veljajo tako za zdravljenje kot tudi za profilakso

#### *Prilagajanje odmerka*

Če profilaksa ni učinkovita ali se pojavijo z zdravljenjem povezani neželeni učinki, odmerka ni priporočljivo prilagajati. Če se pojavijo z zdravljenjem povezani neželeni učinki, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vorikonazolom in uporabi drugih antimikotikov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Prilagajanje odmerka pri sočasni uporabi

Rifabutin ali fenitoin se lahko uporabita sočasno z vorikonazolom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola poveča na 5 mg/kg intravensko dvakrat na dan; glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Efavirenz se lahko uporablja sočasno z vorikonazolom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola poveča na 400 mg vsakih 12 ur, odmerek efavirenza pa zmanjša za 50 %, tj. na 300 mg enkrat na dan. Ko se zdravljenje z vorikonazolom preneha, je treba znova preiti na začetno odmerjanje efavirenza (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno do hudo prizadetim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) se pojavi kopičenje intravenskega vehikla, hidroksipropilbetadeksa. Pri teh bolnikih je treba uporabiti peroralni vorikonazol, razen če ocena tveganja in koristi pri bolniku upravičuje uporabo intravenskega vorikonazola. Pri teh bolnikih je treba skrbno spremljati ravni kreatinina v serumu in če se zvišajo, razmisliti o prehodu na zdravljenje s peroralnim vorikonazolom (glejte poglavje 5.2). Uporaba pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ni priporočljiva.

Vorikonazol se odstrani s hemodializo z očistkom 121 ml/min. 4-urna hemodializa ne odstrani toliko vorikonazola, da bi bilo treba prilagoditi odmerek.

Intravenski vehikel, hidroksipropilbetadeks, se odstrani s hemodializo z očistkom  $37,5 \pm 24$  ml/min.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B), ki dobivajo vorikonazol, je priporočljivo uporabiti standardno polnilno odmerjanje, vzdrževalni odmerek pa prepoloviti (glejte poglavje 5.2).

Uporabe vorikonazola niso raziskovali pri bolnikih s hudo kronično cirozo jeter (Child-Pugh C).

Na voljo so maloštevilni podatki o varnosti vorikonazola pri bolnikih z nenormalnimi testi delovanja jeter (aspartat-aminotransferaza [AST], alanin-aminotransferaza [ALT], alkalna fosfataza [ALP] ali celotni bilirubin > 5-kratna zgornja meja normalne vrednosti).

Vorikonazol je bil povezan s povečanjem parametrov v testih delovanja jeter in kliničnimi znaki okvare jeter, kot na primer ikterusom, zato ga smemo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabiti le, če korist odtehta možno tveganje. Bolnike s hudo jetrno okvaro je treba skrbno spremljati glede toksičnih učinkov zdravila (glejte poglavje 4.8).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost vorikonazola pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Klinični podatki za oceno varnosti intravensko uporabljenega hidroksipropilbetadeksa pri pediatrični populaciji so maloštevilni.

### Način uporabe

Zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi je treba pred dajanjem v obliki intravenske infuzije rekonstituirati in redčiti (glejte poglavje 6.6). Ni primerno za bolusno injiciranje.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, kinidinom in ivabradinom, ker lahko povečane koncentracije teh zdravil v plazmi povzročijo podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih nastanek *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom in šentjanževko, ker lahko ta zdravila pomembno zmanjšajo koncentracije vorikonazola v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirenza 400 mg enkrat na dan ali več je kontraindicirana, ker efavirenz pri takšnih odmerkih pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo vorikonazola pri zdravih osebah. Vorikonazol tudi pomembno zveča plazemsko koncentracijo efavirenza (glejte poglavje 4.5, za manjše odmerke glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z velikimi odmerki ritonavirja (400 mg in več, dvakrat na dan), ker ritonavir pri takšnih odmerkih pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo vorikonazola pri zdravih osebah (glejte poglavje 4.5, za manjše odmerke glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin), ki so substrati CYP3A4, ker lahko povečana koncentracija teh zdravil v plazmi povzroči ergotizem (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s sirolimusom, ker lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola z naloksegolom, tj. substratom CYP3A4, ker lahko povečana koncentracija naloksegola v plazmi povzroči simptome odtegnitve opioidov (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola s tolvaptanom, ker lahko močni zaviralci CYP3A4, kot je vorikonazol, pomembno povečajo koncentracijo tolvaptana v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola z lurasidonom, ker obstaja možnost, da pomembna povečanja izpostavljenosti lurasidonu povzročijo resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z venetoklaksom na začetku zdravljenja in med titriranjem odmerka venetoklaksa, ker lahko vorikonazol pomembno poveča plazemsko koncentracijo venetoklaksa in poveča tveganje za sindrom razpada tumorja (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Preobčutljivost

Pri predpisovanju zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi bolnikom s preobčutljivostjo na druge azole je potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.8).

##### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z intravensko obliko ne sme trajati dlje kot 6 mesecev (glejte poglavje 5.3).

##### Srce in ožilje

Vorikonazol je bil povezan s podaljšanjem intervala QTc. Pri bolnikih, ki so jemali vorikonazol in so imeli dejavnike tveganja, kot so predhodno prejemanje kemoterapije s kardiotsičnim učinkom, kardiomiopatija, hipokaliemija in sočasna uporaba zdravil, ki bi lahko prispevala k učinkom na srce in ožilje, je prišlo do redkih primerov *torsades de pointes*. Vorikonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s potencialno proaritmičnimi stanji, kot so:

- prirojeno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, posebej ob prisotnem popuščanju srca,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki podaljšujejo interval QTc. Pred začetkom zdravljenja z vorikonazolom in med njim je treba spremljati in po potrebi korigirati elektrolitske motnje, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalciemija (glejte poglavje 4.2). Izvedena je bila študija pri zdravih prostovoljcih, s katero so raziskali učinek enkratnih odmerkov vorikonazola, v višini 4-kratnega običajnega dnevnega odmerka, na interval QTc. Pri nobenem od preiskovancev ni prišlo do podaljšanja intervala prek potencialno klinično pomembnih 500 milisekund (glejte poglavje 5.1).

##### Z infundiranjem povezane reakcije

Med uporabo intravenske oblike vorikonazola so opažali z infundiranjem povezane reakcije, predvsem zardevanje in navzeo. Glede na izrazitost simptomov je treba pretehtati možnost ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

### Hepatotoksičnost

V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z vorikonazolom ugotavljali primere resnih reakcij na jetrih (med drugim klinični hepatitis, holestazo in fulminantno odpoved jeter, tudi s smrtnimi primeri). Primere reakcij na jetrih so opazili predvsem pri bolnikih z resnimi že obstoječimi boleznimi (zlasti hematološkimi malignostmi). Med bolniki brez drugih prepoznavnih dejavnikov tveganja pa so se pojavile prehodne reakcije na jetrih, vključno s hepatitisom in ikterusom. Disfunkcija jeter je bila po ukinitvi zdravljenja običajno reverzibilna (glejte poglavje 4.8).

### Spremljanje delovanja jeter

Bolnike, ki dobivajo zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi, je treba skrbno spremljati glede hepatotoksičnosti. Klinična obravnava mora obsegati laboratorijsko oceno delovanja jeter (zlasti AST in ALT) na začetku zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi in vsaj enkrat tedensko v prvem mesecu zdravljenja. Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše, če pa se na podlagi ocene koristi in tveganj zdravljenje nadaljuje (glejte poglavje 4.2), se lahko pogostnost spremljanja zmanjša na enkrat mesečno, če ni sprememb v parametrih testov delovanja jeter.

Če se parametri testov delovanja jeter izrazito zvečajo, je treba zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi ukiniti, razen če medicinska ocena koristi in tveganj zdravljenja za bolnika upravičuje nadaljnjo uporabo.

Delovanje jeter je treba spremljati tako pri otrocih kot pri odraslih.

### Resni dermatološki neželeni učinki

- Fototoksičnost

Poleg tega je bil vorikonazol povezan s fototoksičnostjo, vključno z reakcijami, kot so efelide, lentigo, aktinična keratoza in psevdoporfirija. Pri sočasni uporabi učinkovin, ki povzročajo povečano občutljivost na svetlobo (npr. metotreksat, itd.) obstaja povečano tveganje za kožne reakcije/toksičnost za kožo. Priporočljivo je, da se vsi bolniki, vključno z otroci, med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi in sledijo ukrepom, kot so zaščitna oblačila in krema za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem.

- Ploščatocelični karcinom kože (SCC - Squamous cell carcinoma of the skin)

Poročali so o ploščatoceličnem karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože *in situ* oziroma Bowenovo boleznijo) pri bolnikih, med katerimi so nekateri poročali o fototoksičnih reakcijah v preteklosti. Če se pojavijo fototoksične reakcije, mora bolnika obravnavati več zdravnikov specialistov. Razmisliti je treba o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi in uporabi drugih antimikotikov ter bolnika napotiti k dermatologu. Če pa se zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi nadaljuje, je treba bolnike redno in sistematično dermatološko ocenjevati, da se omogoči zgodnje odkrivanje in obravnavanje predrakavih lezij. Če se odkrijejo predrakave lezije na koži ali ploščatocelični karcinom kože, je treba zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi ukiniti (glejte spodnje poglavje Dolgotrajno zdravljenje).

- Hudi kožni neželeni učinki

Pri uporabi vorikonazola so poročali o hudih neželenih učinkih na koži (SCARs - Severe Cutaneous Adverse Reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindrom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ki so lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Če se pri bolniku pojavi izpuščaj, ga je treba skrbno spremljati in zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi ukiniti, če lezije napredujejo.

### Neželeni učinki na nadledvični žlezi

Pri bolnikih, ki so prejeli azole, vključno z vorikonazolom, so poročali o reverzibilnih primerih insuficience nadledvične žleze. O insuficienci nadledvične žleze so poročali pri bolnikih, ki so prejeli azole sočasno s kortikosteroidi ali brez njih. Pri bolnikih, ki prejema azole brez

kortikosteroidov, je insuficienca nadledvične žleze povezana z neposrednim zaviranjem steroidogeneze z azoli. Pri bolnikih, ki jemljejo kortikosteroide, z vorikonazolom povezano zaviranje njihove presnove s CYP3A4 lahko povzroči presežek kortikosteroidov in supresijo nadledvične žleze (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so prejeli vorikonazol sočasno s kortikosteroidi, so poročali tudi o Cushingovem sindromu, s posledično insuficienco nadledvične žleze ali brez nje.

Bolnike, ki se dolgotrajno zdravijo z vorikonazolom in kortikosteroidi (vključno z inhalacijskimi kortikosteroidi, npr. budezonidom in intranazalnimi kortikosteroidi), je treba natančno nadzirati glede okvarjenega delovanja skorje nadledvične žleze tako med zdravljenjem kot ob prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki in simptomi Cushingovega sindroma ali insuficience nadledvične žleze.

#### Dolgotrajno zdravljenje

Pri dolgotrajni izpostavljenosti (pri zdravljenju ali profilaksi), daljši od 180 dni (6 mesecev), je treba natančno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, zato morajo zdravniki razmisliti o potrebi po zmanjšanju izpostavljenosti zdravilu Vorikonazol Fresenius Kabi (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Pri dolgotrajnem zdravljenju z vorikonazolom so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (SCC) (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože *in situ* oziroma Bowenovo boleznijo) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s presadkom so poročali o neinfektivnem periostitisu s povečanimi ravni fluorida in alkalne fosfataze. Če se pri bolniku pojavi skeletna bolečina in rezultati radiološke preiskave nakazujejo na periostitis, je treba po obravnavi s strani več zdravnikov specialistov razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavje 4.8).

#### Neželeni učinki na vid

Poročali so o dolgotrajnih neželenih učinkih na vid, ki so vključevali zamegljen vid, optični nevritis in edem papile vidnega živca (glejte poglavje 4.8).

#### Neželeni učinki na ledvice

Pri hudo bolnih bolnikih, zdravljenih z vorikonazolom, so poročali o akutni ledvični odpovedi. Z vorikonazolom zdravljeni bolniki pogosto sočasno dobivajo nefrotoksična zdravila in imajo sočasne bolezni, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8).

#### Spremljanje delovanja ledvic

Bolnike je treba spremljati, da bi odkrili nenormalno delovanje ledvic. Spremljanje mora vključevati laboratorijsko oceno delovanja ledvic, zlasti na podlagi kreatinina v serumu.

#### Spremljanje delovanja pankreasa

Bolnike, še posebej otroke, z dejavniki tveganja za akutni pankreatitis (npr. nedavna kemoterapija, presaditev krvotvornih matičnih celic [HSCT – Haematopoietic Stem Cell Transplantation]) je treba med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi skrbno spremljati. V tej klinični situaciji bo morda treba razmisliti o spremljanju serumske amilaze ali lipaze.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od dveh let, nista raziskani (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Vorikonazol je indiciran pri pediatričnih bolnikih, starih dve leti ali več. Pri pediatrični populaciji so opazili pogostejša povečanja ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Tako pri otrocih kot pri odraslih je treba spremljati delovanje jeter. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do < 12 let, ki imajo malabsorpcijo in zelo majhno telesno maso glede na starost, je biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila lahko manjša. V tem primeru je vorikonazol priporočljivo uporabiti intravensko.

- Resni dermatološki neželeni učinki (vključno s SCC)

Pri pediatrični populaciji je pogostnost fototoksičnih reakcij večja. Poročali so o razvoju v smeri ploščatoceličnega karcinoma, zato je pri tej populaciji treba uporabiti strožje ukrepe za zaščito pred svetlobo. Pri otrocih, pri katerih se zaradi svetlobe pojavljajo starostne poškodbe na koži, kot so lentigo ali efelide, je priporočljivo izogibanje soncu in kontrolni pregledi pri dermatologu, tudi po prenehanju zdravljenja.

#### Profilaksa

V primeru pojava z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov (hepatotoksičnost, hude kožne reakcije, vključno s fototoksičnostjo in SCC, hude ali dolgotrajne motnje vida ter periostitis), je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vorikonazolom in uporabi drugih antimikotikov.

#### Fenitoin (substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450)

Med sočasno uporabo fenitoina in vorikonazola je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije fenitoina. Sočasni uporabi vorikonazola in fenitoina se je potrebno izogibati, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Efavirenz (induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4)

Kadar vorikonazol uporabljamo sočasno z efavirenzom, je potrebno odmerek vorikonazola povečati na 400 mg vsakih 12 ur, odmerek efavirenza pa zmanjšati na 300 mg vsakih 24 ur (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

#### Glazdegib (substrat CYP3A4)

Pri sočasni uporabi vorikonazola se pričakuje povečanje koncentracije glazdegiba v plazmi in povečanje tveganja za podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo redno spremljanje z EKG.

#### Zaviralci tirozin kinaze (substrat CYP3A4)

Pri sočasni uporabi vorikonazola in zaviralcev tirozin kinaze, ki se presnavljajo preko CYP3A4, se pričakuje povečanje koncentracije zaviralca tirozin kinaze v plazmi in tveganja za neželene učinke. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralca tirozin kinaze in skrbno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.5).

#### Rifabutin (močan induktor CYP450)

Med sočasno uporabo rifabutina in vorikonazola je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov rifabutina (npr. uveitisa). Sočasni uporabi vorikonazola in rifabutina se je potrebno izogibati, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Ritonavir (močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4)

Sočasni uporabi vorikonazola in ritonavirja v majhnih odmerkih (100 mg dvakrat na dan) se je treba izogibati, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku upraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

#### Everolimus (substrat CYP3A4, substrat P-glikoproteina (P-gp))

Sočasna uporaba vorikonazola in everolimusa ni priporočljiva, saj se pričakuje, da vorikonazol znatno poveča koncentracijo everolimusa. Trenutno ni na voljo zadosti podatkov, na podlagi katerih bi bilo možno podati priporočila o odmerjanju v takšni situaciji (glejte poglavje 4.5).

#### Metadon (substrat CYP3A4)

Ker se je raven metadona ob sočasni uporabi z vorikonazolom povečala, je med sočasno uporabo priporočljivo pogosto spremljanje neželenih učinkov in toksičnosti metadona, vključno s podaljšanjem intervala QTc. Morda bo treba zmanjšati odmerek metadona (glejte poglavje 4.5).

#### Kratkodelujoči opiat (substrat CYP3A4)

Med sočasno uporabo z vorikonazolom je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po strukturi podobni alfentanilu in se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. sufentanila) (glejte poglavje 4.5). Razpolovni čas alfentanila se ob sočasni uporabi z vorikonazolom podaljša za 4-krat, v objavljeni neodvisni študiji pa je sočasna uporaba



vorikonazola skupaj s fentanilom privedla do povečanja povprečne vrednosti  $AUC_{0-\infty}$  fentanila, zato utegne biti potrebno pogostejše spremljanje z opiaty povezanih neželenih učinkov (vključno z daljšim obdobjem respiratornega spremljanja).

#### Dolgodelujoči opiaty (substrat CYP3A4)

Ob sočasni uporabi skupaj z vorikonazolom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiaty, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodona). Lahko je potrebno pogosto spremljanje glede pojavljanja z opiaty povezanih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

#### Flukonazol (zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4)

Sočasno peroralno jemanje vorikonazola in flukonazola je privedlo do pomembnega povečanja  $C_{max}$  in  $AUC_{\tau}$  vorikonazola pri zdravih osebah. Zmanjšane odmerka in/ali pogostnosti jemanja vorikonazola in flukonazola, ki bi preprečil pojav tega učinka, niso ugotovili. Če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom, je priporočljivo spremljanje glede pojava neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom (glejte poglavje 4.5).

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje do 69 mg natrija na vialo, kar je enako 3,45 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### Ciklodekstrini

To zdravilo vsebuje 2660 mg ciklodekstrina na vialo.

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic se lahko pojavi kopičenje ciklodekstrinov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Vorikonazol se presnavlja preko izoencimov in zavira aktivnost izoencimov CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450. Zaviralci ali induktorji teh izoencimov lahko zvečajo oziroma zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi, obstaja pa tudi možnost, da vorikonazol zveča plazemsko koncentracijo snovi, ki se presnavljajo preko teh izoencimov CYP450, zlasti snovi, ki se presnavljajo preko CYP3A4, saj je vorikonazol močan zaviralec CYP3A4, čeprav je povečanje  $AUC$  odvisno od substrata (glejte preglednico spodaj).

Če ni navedeno drugače, so bile študije medsebojnega delovanja izvedene pri zdravih odraslih moških preiskovancih z uporabo več odmerkov peroralnega vorikonazola 200 mg dvakrat na dan (BID) do stanja dinamičnega ravnovesja. Ti izsledki se nanašajo tudi na druge populacije in načine uporabe.

Vorikonazol je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Kadar obstaja možnost, da bi vorikonazol tudi zvečal plazemsko koncentracijo snovi, ki se presnavljajo preko izoencima CYP3A4 (določeni antihistaminiki, kinidin, cisaprid, pimizid in ivabradin), je sočasna uporaba kontraindicirana (glejte spodnje besedilo in poglavje 4.3).

#### Preglednica medsebojnih delovanj

Medsebojna delovanja med vorikonazolom in drugimi zdravili so navedena v spodnji preglednici (enkrat na dan kot "QD", dvakrat na dan kot "BID", trikrat na dan kot "TID" in ni določeno kot "ND"). Smer puščice za vsak farmakokinetični parameter temelji na 90 % intervalu zaupanja razmerja geometrične srednje vrednosti, ki je lahko znotraj ( $\leftrightarrow$ ), pod ( $\downarrow$ ) ali nad ( $\uparrow$ ) območjem 80-125 %. Zvezdica (\*) označuje dvosmerno interakcijo.  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  in  $AUC_{0-\infty}$  predstavljajo površino pod krivuljo preko odmernega intervala, površino pod krivuljo od časa nič do časa detekcije in površino pod krivuljo od časa nič do neskončnosti.

Medsebojna delovanja v preglednici so predstavljena v sledečem vrstnem redu: kontraindikacije, medsebojna delovanja, ki zahtevajo prilagajanje odmerka ter skrbno klinično in/ali biološko

spremljanje, in nazadnje medsebojna delovanja, ki nimajo pomembnih farmakokinetičnih interakcij, a bi lahko imela klinični pomen v tem terapevtskem področju.

zdravilo [mehanizem interakcije]	interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	priporočila glede sočasne uporabe
astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin in ivabradin [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko povečane koncentracije teh zdravil v plazmi povzročijo podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih pojav <i>torsades de pointes</i> .	<b>kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)
karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati (kot so fenobarbital, mefobarbital) [močni induktorji CYP450]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati pomembno zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi.	<b>kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)
efavirenz (nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze) [induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4]  efavirenz 400 mg QD, sočasno uporabljan z 200 mg vorikonazola BID*  efavirenz 300 mg QD, sočasno uporabljan s 400 mg vorikonazola BID*	efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 38 % efavirenz AUC <sub>t</sub> ↑ 44 % vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 61 % vorikonazol AUC <sub>t</sub> ↓ 77 %  v primerjavi s 600 mg efavirensa QD, efavirenz C <sub>max</sub> ↔ efavirenz AUC <sub>t</sub> ↑ 17 %  v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 23 % vorikonazol AUC <sub>t</sub> ↓ 7 %	Uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirensa 400 mg QD ali več je <b>kontraindicirana</b> (glejte poglavje 4.3).  Vorikonazol lahko uporabljamo sočasno z efavirensom, če odmerek vorikonazola zvečamo na 400 mg BID in odmerek efavirensa zmanjšamo na 300 mg QD. Ko se zdravljenje z vorikonazolom konča, je treba obnoviti prejšnje odmerjanje efavirensa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
alkaloidi ergot (med drugim: ergotamin in dihidroergotamin) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo alkaloidov ergot v plazmi in povzroči ergotizem.	<b>kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)
Lurasidon [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo lurasidona v plazmi.	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)
Naloksegol [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo naloksegola v plazmi.	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)

zdravilo [mehanizem interakcije]	interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	priporočila glede sočasne uporabe
<p>rifabutin <i>[močan induktor CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (sočasno uporabljan s 350 mg vorikonazola BID)*</p> <p>300 mg QD (sočasno uporabljan s 400 mg vorikonazola BID)*</p>	<p>vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 69 % vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 78 %</p> <p>v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 4 % vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 32 %</p> <p>rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 195 % rifabutin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 331 % v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 104 % vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 87 %</p>	<p>Sočasni uporabi vorikonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist odtehta tveganje. Vzdrževalni odmerek vorikonazola se lahko poveča na 5 mg/kg intravensko BID ali z 200 mg na 350 mg peroralno BID (s 100 mg na 200 mg peroralno BID pri bolnikih, lažjih od 40 kg) (glejte poglavje 4.2). Med sočasno uporabo rifabutina in vorikonazola je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov rifabutina (npr. uveitisa).</p>
<p>rifampicin (600 mg QD) <i>[močan induktor CYP450]</i></p>	<p>vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 93 % vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 96 %</p>	<p><b>kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)</p>
<p>ritonavir (zaviralec proteaze) <i>[močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4]</i></p> <p>veliki odmerki (400 mg BID)</p> <p>majhni odmerki (100 mg BID)*</p>	<p>ritonavir <math>C_{max}</math> in <math>AUC_{\tau}</math> ↔ vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 66 % vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 82 %</p> <p>ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 25 % ritonavir <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 13 % vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 24 % vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 39 %</p>	<p>Sočasna uporaba vorikonazola in večjih odmerkov ritonavirja (400 mg in več BID) je <b>kontraindicirana</b> (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasni uporabi vorikonazola in manjših odmerkov ritonavirja (100 mg BID) se je treba izogibati, razen če ocena koristi in tveganja za bolnika upraviči uporabo vorikonazola.</p>
<p>šentjanževka <i>[induktor CYP450; induktor P-gp]</i></p> <p>300 mg TID (sočasno uporabljana z enkratnim 400 mg odmerkom vorikonazola)</p>	<p>v neodvisni, objavljeni študiji, vorikonazol <math>AUC_{0-\infty}</math> ↓ 59 %</p>	<p><b>kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)</p>
<p>Tolvaptan <i>[substrat CYP3A]</i></p>	<p>Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo tolvaptana v plazmi.</p>	<p><b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3)</p>

zdravilo [mehanizem interakcije]	interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	priporočila glede sočasne uporabe
Venetoklaks [substrat CYP3A4]	Čeprav ni klinično raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo venetoklaksa v plazmi.	Sočasna uporaba vorikonazola je <b>kontraindicirana</b> na začetku zdravljenja in med titriranjem odmerka venetoklaksa (glejte poglavje 4.3). Med ustaljenim vsakodnevnim odmerjanjem je treba zmanjšati odmerek venetoklaksa skladno z navodili za predpisovanje venetoklaksa; priporočljivo je skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti.
flukonazol (200 mg QD) [zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4]	vorikonazol $C_{max}$ ↑ 57 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % flukonazol $C_{max}$ ND flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Zmanjšane odmerka in/ali pogostnosti jemanja vorikonazola in flukonazola, ki bi preprečil pojav tega učinka, niso ugotovili. Če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom, je priporočljivo spremljanje glede neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom.
fenitoin [substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (sočasno uporabljan s 400 mg vorikonazola BID)*	vorikonazol $C_{max}$ ↓ 49 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69 %  fenitoin $C_{max}$ ↑ 67 % fenitoin $AUC_{\tau}$ ↑ 81 % v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol $C_{max}$ ↑ 34 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39 %	Sočasni uporabi vorikonazola in fenitoina se je treba izogibati, razen če korist odtehta tveganje. Priporočljivo je skrbno spremljanje koncentracije fenitoina v plazmi.  Fenitoin se lahko uporablja sočasno z vorikonazolom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola poveča na 5 mg/kg i.v. BID ali z 200 mg na 400 mg peroralno BID (s 100 mg na 200 mg peroralno BID pri bolnikih, lažjih od 40 kg) (glejte poglavje 4.2).
letermovir [induktor CYP2C9 in CYP2C19]	vorikonazol $C_{max}$ ↓ 39 % vorikonazol $AUC_{0-12}$ ↓ 44 % vorikonazol $C_{12}$ ↓ 51 %	Če se sočasni uporabi vorikonazola in letermovirja ni mogoče izogniti, spremljajte izgubo učinkovitosti vorikonazola.
Flukloksacilin [induktor CYP450]	Poročali so o pomembno zmanjšanih koncentracijah vorikonazola v plazmi.	Če se sočasni uporabi vorikonazola v kombinaciji s flukloksacilinom ni mogoče izogniti, je treba spremljati morebitno izgubo učinkovitosti vorikonazola (npr. s terapevtskim spremljanjem koncentracij); morda bo treba povečati odmerek vorikonazola.

<b>zdravilo [mehanizem interakcije]</b>	<b>interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)</b>	<b>priporočila glede sočasne uporabe</b>
Glazdegib [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo glazdegiba v plazmi in tveganje za podaljšanje intervala QTc.	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo redno spremljanje z EKG (glejte poglavje 4.4).
Zaviralci tirozin kinaze (med drugim: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev tirozin kinaze, ki se presnavljajo preko CYP3A4.	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralca tirozin kinaze in skrbno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.4).
antikoagulanti  varfarin (enkratni 30 mg odmerek, sočasno uporabljen s 300 mg vorikonazola BID) [substrat CYP2C9]  drugi peroralni kumarini (med drugim: fenprokumon in acenokumarol) [substrati CYP2C9 in CYP3A4]	Največje podaljšanje protrombinskega časa je bilo približno 2-kratno.  Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo kumarinov v plazmi in tako povzroči podaljšanje protrombinskega časa.	Priporočljivo je skrbno spremljanje protrombinskega časa ali drugih primernih antikoagulacijskih testov in ustrezna prilagoditev odmerka antikoagulantov.
ivakaftor [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo ivakaftorja v plazmi, pri čemer obstaja tveganje za številnejše neželene učinke.	Priporočljivo je zmanjšanje odmerka ivakaftorja.
benzodiazepini [substrati CYP3A4] midazolam (enkratni 0,05 mg/kg i.v. odmerek)  midazolam (enkratni 7,5 mg peroralni odmerek)  drugi benzodiazepini (med drugim: triazolam, alprazolam)	v neodvisni objavljeni študiji, midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7-krat  v neodvisni objavljeni študiji, midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8-krat midazolam AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3-krat  Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, in tako podaljša sedativni učinek.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka benzodiazepinov.

zdravilo [mehanizem interakcije]	interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	priporočila glede sočasne uporabe
<p>imunosupresivi [substrati CYP3A4]</p> <p>sirolimus (enkratni 2 mg odmerki)</p> <p>everolimus [tudi substrat P-gp]</p> <p>ciklosporin (pri stabilnih prejemnikih presajene ledvice, ki prejemajo kronično terapijo s ciklosporinom)</p> <p>takrolimus (enkratni 0,1 mg/kg odmerki)</p>	<p>v neodvisni objavljeni študiji, sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6-krat sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-krat</p> <p>Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo everolimusa v plazmi.</p> <p>ciklosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % ciklosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % takrolimus <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221 %</p>	<p>Sočasna uporaba vorikonazola in sirolimusa je <b>kontraindicirana</b> (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasna uporaba vorikonazola in everolimusa ni priporočljiva, saj se pričakuje, da vorikonazol pomembno poveča koncentracijo everolimusa (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo ciklosporin, uvede vorikonazol, je odmerek ciklosporina priporočljivo prepoloviti in koncentracijo ciklosporina skrbno spremljati. Povečane koncentracije ciklosporina so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu uporabe vorikonazola je treba koncentracijo ciklosporina skrbno spremljati in odmerek povečati, kot je potrebno.</u></p> <p>Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo takrolimus, uvede vorikonazol, je odmerek takrolimusa priporočljivo zmanjšati na tretjino izvornega odmerka, koncentracijo takrolimusa pa skrbno spremljati. Povečane koncentracije takrolimusa so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu uporabe vorikonazola je treba koncentracijo takrolimusa skrbno spremljati in odmerek povečati, kot je potrebno.</u></p>
<p>dolgodelujoči opiat [substrati CYP3A4]</p> <p>oksikodon (enkratni 10 mg odmerki)</p>	<p>v neodvisni objavljeni študiji, oksikodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-krat oksikodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-krat</p>	<p>Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodona). Priporočljivo je pogosto spremljanje glede pojavljanja z opiat povezanih neželenih učinkov.</p>

<b>zdravilo [mehanizem interakcije]</b>	<b>interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)</b>	<b>priporočila glede sočasne uporabe</b>
metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (aktivni) $C_{max}$ ↑ 31 % R-metadon (aktivni) $AUC_{\tau}$ ↑ 47 % S-metadon $C_{max}$ ↑ 65 % S-metadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103 %	Priporočljivo je pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z metadonom, vključno s podaljšanjem intervala QTc. Morda bo treba odmerek metadona zmanjšati.
nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) [substrati CYP2C9]  ibuprofen (enkratni 400 mg odmerek)  diklofenak (enkratni 50 mg odmerek)	S-ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 %  diklofenak $C_{max}$ ↑ 114 % diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Priporočljivo je pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z NSAID. Morda bo treba odmerek NSAID zmanjšati.
omeprazol (40 mg QD)* [zaviralec CYP2C19; substrat CYP2C19 in CYP3A4]	omeprazol $C_{max}$ ↑ 116 % omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑ 280 % vorikonazol $C_{max}$ ↑ 15 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 41 %  Vorikonazol lahko zavre tudi presnovo drugih zaviralcev protonske črpalke, ki so substrati CYP2C19, zaradi česar se poveča njihova koncentracija v plazmi.	Prilagoditev odmerka vorikonazola ni priporočljiva.  Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo omeprazol v odmerku 40 mg ali več, uvede vorikonazol, je odmerek omeprazola priporočljivo prepoloviti.
peroralni kontraceptivi* [substrat CYP3A4; zaviralec CYP2C19] noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	etinilestradiol $C_{max}$ ↑ 36 % etinilestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61 % noretisteron $C_{max}$ ↑ 15 % noretisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53 % vorikonazol $C_{max}$ ↑ 14 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46 %	Poleg spremljanja glede neželenih učinkov vorikonazola je priporočljivo spremljanje glede neželenih učinkov peroralnih kontraceptivov.
kratkodelujoči opiat [substrati CYP3A4]  alfentanil (enkratni 20 µg/kg odmerek sočasno z naloksonom)  fentanil (enkratni 5 µg/kg odmerek)	v neodvisni objavljeni študiji, alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krat  v neodvisni objavljeni študiji, fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krat	Potrebno je razmisliti o zmanjšanju odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so strukturno podobni alfentanilu in se presnavljajo preko CYP3A4 (kot je sufentanil). Priporočljivo je daljše in pogostejše spremljanje glede pojavljanja depresije dihanja in drugih z opiatu povezanih neželenih učinkov.
statini (kot je lovastatin) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo statinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, in tako povzroči rabdomiolizo.	Če se sočasni uporabi vorikonazola in statinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka statina.

<b>zdravilo [mehanizem interakcije]</b>	<b>interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)</b>	<b>priporočila glede sočasne uporabe</b>
sulfonilsečnine (med drugim: tolbutamid, glipizid, gliburid) [substrati CYP2C9]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo sulfonilsečnin v plazmi in tako povzroči hipoglikemijo.	Priporočljivo je skrbno spremljanje ravni glukoze v krvi. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnin.
alkaloidi rožnatega zimzelena (med drugim: vinkristin in vinblastin) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo alkaloidov rožnatega zimzelena v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka alkaloidov rožnatega zimzelena.
drugi zaviralci proteaze HIV (med drugim: sakvinavir, amprenavir in nelfinavir)* [substrati in zaviralci CYP3A4]	Ni raziskano klinično. Študije <i>in vitro</i> nakazujejo, da lahko vorikonazol zavre presnovo zaviralcev proteaze HIV, lahko pa tudi zaviralci proteaze HIV zavrejo presnovo vorikonazola.	Morda bo potrebno skrbno spremljanje glede pojava kakršnih koli toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti ter prilagoditev odmerka.
drugi nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI - Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors) (med drugim: delavirdin, nevirapin)* [substrati CYP3A4, zaviralci ali induktorji CYP450]	Ni raziskano klinično. Študije <i>in vitro</i> nakazujejo, da lahko NNRTI zavrejo presnovo vorikonazola, obenem pa lahko vorikonazol zavre presnovo NNRTI. Ugotovitve učinka efavirenza na vorikonazol nakazujejo, da bi lahko NNRTI inducirali presnovo vorikonazola.	Morda bo potrebno skrbno spremljanje glede pojava kakršnih koli toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti ter prilagoditev odmerka.
Tretinoin [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo tretinoina in tveganje za neželene učinke ( <i>pseudotumor cerebri</i> , hiperkalcemija).	Med zdravljenjem z vorikonazolom in po prekinitvi zdravljenja z njim je priporočljiva prilagoditev odmerka tretinoina.
cimetidin (400 mg BID) [nespecifičen zaviralec CYP450 in zvišuje pH v želodcu]	vorikonazol $C_{max}$ ↑ 18 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
digoksin (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	digoksin $C_{max}$ ↔ digoksin $AUC_{\tau}$ ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
indinavir (800 mg TID) [zaviralec in substrat CYP3A4]	indinavir $C_{max}$ ↔ indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ vorikonazol $C_{max}$ ↔ vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
makrolidni antibiotiki  eritromicin (1 g BID) [zaviralec CYP3A4]  azitromicin (500 mg QD)	vorikonazol $C_{max}$ in $AUC_{\tau}$ ↔  vorikonazol $C_{max}$ in $AUC_{\tau}$ ↔  Učinek vorikonazola na eritromicin ali azitromicin ni znan.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
mikofenolna kislina (enkratni 1 g odmerek) [substrat UDP-glukuronil-transferaze]	mikofenolna kislina $C_{max}$ ↔ mikofenolna kislina $AUC_{\tau}$ ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.



<b>zdravilo [mehanizem interakcije]</b>	<b>interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)</b>	<b>priporočila glede sočasne uporabe</b>
kortikosteroidi  prednizolon (enkratni 60 mg odmerek) <i>[substrat CYP3A4]</i>	prednizolon $C_{max}$ ↑ 11 % prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.  Bolnike, ki se dolgotrajno zdravijo z vorikonazolom in kortikosteroidi (vključno z inhalacijskimi kortikosteroidi, npr. budezonidom in intranazalnimi kortikosteroidi), je treba natančno nadzirati glede okvare delovanja skorje nadledvične žleze tako med zdravljenjem kot ob prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavje 4.4).
ranitidin (150 mg BID) <i>[zvišuje pH v želodcu]</i>	vorikonazol $C_{max}$ in $AUC_{\tau}$ ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

O uporabi vorikonazola pri nosečnicah ni na voljo dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če koristi za mater nedvomno upravičujejo potencialno tveganje za plod.

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem vedno uporabljati učinkovito kontracepcijo.

##### Dojenje

Izločanje vorikonazola v materino mleko ni raziskano. Ko se začne zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Fresenius Kabi, mora ženska prenehati z dojenjem.

##### Plodnost

V študiji na živalih pri samcih in samicah podgan niso dokazali vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vorikonazol ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Lahko povzroči prehodne in reverzibilne spremembe vida, vključno z zamegljenim vidom, spremenjenim/okrepljenim vidnim zaznavanjem in/ali fotofobijo. Bolniki se morajo med doživljanjem teh simptomov izogibati opravljanju potencialno nevarnih opravil, kot sta na primer vožnja ali upravljanje strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil vorikonazola pri odraslih temelji na integrirani varnostni podatkovni bazi več kot 2.000 oseb (vključno s 1.603 odraslimi bolniki v terapevtskih preskušanjih) in dodatnih 270 odraslih v preskušanjih profilakse. Gre za heterogeno populacijo, ki zajema bolnike s hematološkimi

malignostmi, s HIV okužene bolnike s kandidiazo požiralnika in refraktarnimi glivičnimi okužbami, nenevtropenične bolnike s kandidemijo ali aspergilozo ter zdrave prostovoljce.

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili okvara vida, pireksija, izpuščaj, bruhanje, navzea, diareja, glavobol, periferni edem, nenormalni izvidi testov delovanja jeter, dihalna stiska in bolečina v trebuhu.

Izraženost neželenih učinkov je bila na splošno blaga do zmerna. Analiza varnostnih podatkov ni pokazala klinično pomembnih razlik glede na starost, raso ali spol.

#### Preglednica neželenih učinkov

Ker je bila večina študij odprtega tipa, spodnja preglednica navaja neželene učinke vseh vzrokov skupaj s pripadajočimi kategorijami pogostnosti pri 1.873 odraslih v združenih podatkih iz terapevtskih (1.603) in profilaktičnih študij (270). Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih.

Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri preiskovancih, ki so prejeli vorikonazol:

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		sinuzitis	psevdomembranski kolitis		
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		ploščatocelični karcinom(vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože <i>in situ</i> oziroma Bowenovo boleznijo) *,**			
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		agranulocitoza <sup>1</sup> , pancitopenija, trombocitopenija <sup>2</sup> , levkopenija, anemija	odpoved kostnega mozga, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivost	anafilaktoidna reakcija	
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>			adrenokortikalna insuficienca, hipotiroidizem	hipertiroidizem	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	periferni edem	hipoglikemija, hipokaliemija, hiponatriemija			
<b>Psihiatrične motnje</b>		depresija, halucinacije, anksioznost, nespečnost, agitacija, stanje zmedenosti			
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertoniija <sup>3</sup> , parestezija, somnolenca, omotica	možganski edem, encefalopatija <sup>4</sup> , ekstrapiramidne motnje <sup>5</sup> , periferna nevropatija, ataksija, hipestezija, disgevizija	hepatična encefalopatija, Guillain-Barrejev sindrom, nistagmus	
<b>Očesne bolezni</b>	okvara vida <sup>6</sup>	mrežnične krvavitve	obolenje vidnega živca <sup>7</sup> , edem papile vidnega živca <sup>8</sup> , okulogirna kriza, diplopija, skleritis, blefaritis,	atrofija vidnega živca, zamotnitev roženice	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			hipakuza, vrtoglavica, tinitus		

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Srčne bolezni</b>		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, podaljšanje intervala QT, supraventrikularna tahikardija	<i>torsades de pointes</i> , popolni atrioventrikularni blok, kračni blok, nodalni ritem	
<b>Žilne bolezni</b>		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	dihalna stiska <sup>9</sup>	akutni sindrom dihalne stiske, pljučni edem			
<b>Bolezni prebavil</b>	diareja, bruhanje, bolečina v trebuhu, navzea	heilitis, dispepsija, zaprtje, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otekel jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	nenormalni izvidi testov delovanja jeter	ikterus, holestatski ikterus, hepatitis <sup>10</sup>	odpoved jeter, hepatomegalija, holecistitis, holelitiaza		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	izpuščaj	eksfoliativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni izpuščaj, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>8</sup> , purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papulozni izpuščaj, makulozni izpuščaj, ekcem	toksična epidermalna nekroliza <sup>8</sup> , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>8</sup> , angioedem, aktinična keratoza*, psevdoporfirija, multififormni eritem, psoriza, medikamentozni eksantem	kožni eritematozni lupus*, efelide*, lentigo*
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečina v hrbtu	artritis, periostitis*, **		
<b>Bolezni sečil</b>		akutna odpoved ledvic, hematurija	ledvična tubulna nekroza, proteinurija, nefritis		

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	pireksija	bolečina v prsnem košu, edem obraza <sup>11</sup> , astenija, mrzlica	reakcija na mestu infundiranja, gripi podobna bolezen		
<b>Preiskave</b>		zvečanje ravni kreatinina v krvi	zvečanje ravni sečnine v krvi, zvečanje ravni holesterola v krvi		

\*neželeni učinki, odkriti v obdobju trženja

\*\* pogostnosti temeljijo na opazovalni študiji, v kateri so uporabili podatke iz uporabe zdravila v praksi (t.i. realworld data) iz sekundarnih virov podatkov na Švedskem

<sup>1</sup>Vključuje febrilno nevtropenijo in nevtropenijo.

<sup>2</sup>Vključuje imunsko trombocitopenično purpuro.

<sup>3</sup>Vključuje rigidnost tilnika in tetanijo.

<sup>4</sup>Vključuje hipoksično-ishemično encefalopatijo in presnovno encefalopatijo.

<sup>5</sup>Vključuje akatizijo in parkinsonizem.

<sup>6</sup>Glejte odstavek "Okvare vida" v poglavju 4.8.

<sup>7</sup>V obdobju trženja so poročali o dolgotrajnem optičnem nevritisu; glejte poglavje 4.4.

<sup>8</sup>Glejte poglavje 4.4.

<sup>9</sup>Vključuje dispnejo in dispnejo med naporom.

<sup>10</sup>Vključuje z zdravili povzročene poškodbe jeter, toksični hepatitis, hepatocelularne poškodbe in hepatotoksičnost.

<sup>11</sup>Vključuje periorbitalni edem, edem ustnic in edem ust.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Okvare vida*

V kliničnih preskušanjih so bile okvare vida (vključno z zamegljenim vidom, fotofobijo, kloropsijo, kromatopsijo, barvno slepoto, cianopsijo, očesno boleznijo, videnjem svetlobnih krogov (halo), nočno slepoto, oscilopsijo, fotopsijo, teihopsijo, zmanjšano ostrino vida, občutkom svetlosti pri gledanju, izpadom vidnega polja, delci v steklovinu in ksantopsijo) pri uporabi vorikonazola zelo pogoste.

Okvare vida so bile prehodne in popolnoma reverzibilne; večina jih je spontano minila v 60 minutah in niso opazili nobenih klinično pomembnih dolgotrajnih učinkov na vid. Obstajali so dokazi o njihovem zmanjševanju s ponavljajočimi se odmerki vorikonazola. Okvare vida so bile praviloma blage, redko so povzročile ukinitve zdravljenja in niso imele dolgoročnih posledic. Okvare vida so lahko povezane z večjimi koncentracijami v plazmi in/ali večjimi odmerki.

Mehanizem tega delovanja ni znan, mesto delovanja pa je najverjetneje v mrežnici. V študiji, s katero so pri zdravih prostovoljcih proučevali vpliv vorikonazola na delovanje mrežnice, je vorikonazol zmanjšal amplitudo valov v elektroretinogramu (ERG). ERG meri električne tokove v mrežnici. Spremembe ERG med 29-dnevnim zdravljenjem niso napredovale in so bile po opustitvi vorikonazola povsem reverzibilne.

V obdobju trženja zdravila so poročali o dolgotrajnih neželenih učinkih na vid (glejte poglavje 4.4).

#### *Dermatološke reakcije*

V kliničnih preskušanjih so bile dermatološke reakcije pri bolnikih, zdravljenih z vorikonazolom, zelo pogoste, toda ti bolniki so imeli resne že obstoječe bolezni in so sočasno dobivali več zdravil. Večina izpuščajev je bila blagih do zmerno izrazitih. Pri bolnikih so se med zdravljenjem z vorikonazolom pojavili hudi kožni neželeni učinki (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) (občasni), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (redki), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (redki) in multifornim eritemom (redki) (glejte poglavje 4.4).

Če se pri bolniku pojavi izpuščaj, ga je treba skrbno spremljati in uporabo vorikonazola ukiniti, če lezije napredujejo. Poročali so o fotosenzitivnih reakcijah kot so efelide, lentigo ter aktinična keratoza, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se dlje časa zdravili z vorikonazolom, so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože *in situ* oziroma Bowenovo boleznijo); mehanizem ni bil dokazan (glejte poglavje 4.4).

#### *Testi delovanja jeter*

Celokupna incidenca zvečanja ravni aminotransferaz na > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (kar ni nujno pomenilo neželenega učinka) je bila pri preiskovancih, ki so prejeli vorikonazol v okviru kliničnih preskušanj pri zdravljenju ali profilaksi, 18,0 % (319/1.768) pri odraslih in 25,8 % (73/283) pri pediatričnih preiskovancih. Nenormalni izvidi testov delovanja jeter so lahko povezani z večjimi koncentracijami v plazmi in/ali večjimi odmerki. Večina nenormalnih izvidov testov delovanja jeter se je popravila bodisi med zdravljenjem brez prilagoditve odmerka bodisi po prilagoditvi odmerka, vključno z ukinitvijo zdravljenja.

Vorikonazol je bil pri bolnikih z drugimi resnimi že obstoječimi boleznimi povezan s primeri resne hepatotoksičnosti. Mednje spadajo primeri ikterusa, hepatitisa in odpovedi jeter, ki je povzročila smrt (glejte poglavje 4.4).

#### *Z infundiranjem povezane reakcije*

Med infundiranjem intravenske oblike vorikonazola zdravim preiskovancem so se pojavile anafilaktoidne reakcije, vključno z zardevanjem, povišano telesno temperaturo, znojenjem, tahikardijo, tiščanjem v prsnem košu, dispnejo, omedlevico, navzeo, pruritumom in izpuščajem. Simptomi so se pojavili takoj po začetku infundiranja (glejte poglavje 4.4).

#### *Profilaksa*

V odprti primerjalni multicentrični študiji, v kateri so primerjali vorikonazol in itrakonazol kot primarno profilakso pri odraslih in mladostnikih, ki so bili prejemniki alogenskih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO, so o trajni ukinitvi zdravljenja z vorikonazolom zaradi neželenih učinkov poročali pri 39,3 % preiskovancev v primerjavi z 39,6 % preiskovancev v skupini, ki je prejela itrakonazol. Zaradi neželenih učinkov na jetra, ki so se pojavili med zdravljenjem, so zdravljenje trajno ukinito pri 50 preiskovancih (21,4 %), ki so prejeli vorikonazol, in 18 preiskovancih (7,1 %), ki so prejeli itrakonazol.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost vorikonazola so raziskali pri 288 pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do < 12 let (169) in od 12 do < 18 let (119), ki so vorikonazol v kliničnih preskušanjih dobivali za profilakso (183) in terapijo (105). Varnost vorikonazola so raziskali tudi v programih sočutne uporabe pri 158 dodatnih pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do < 12 let. Na splošno je bil varnostni profil vorikonazola pri pediatrični populaciji podoben kot pri odraslih, vendar pa so v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi poročali o večji pogostnosti zvečanja ravni jetrnih encimov kot neželenem učinku (pogostnost zvečanja ravni transaminaz 14,2 % v pediatrični populaciji v primerjavi s 5,3 % pri odraslih). Podatki iz obdobja trženja kažejo, da je možna večja pojavnost kožnih reakcij (zlasti eritema) pri pediatrični populaciji v primerjavi z odraslimi. Pri 22 bolnikih, mlajših od dveh let, ki so dobivali vorikonazol v programu sočutne uporabe, so poročali o naslednjih neželenih učinkih (za katere povezave z vorikonazolom ni bilo mogoče izključiti): fotosenzitivna kožna reakcija (1), aritmija (1), pankreatitis (1), zvečanje ravni bilirubina v krvi (1), zvečanje ravni jetrnih encimov (1), izpuščaj (1) in edem papile vidnega živca (1). V obdobju trženja zdravila so pri pediatričnih bolnikih poročali o primerih pankreatitisa.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,  
Nacionalni center za farmakovigilanco,  
Slovenčeva ulica 22,  
SI-1000 Ljubljana,  
Tel: +386 (0)8 2000 500,  
Faks: +386 (0)8 2000 510,  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,  
spletna stran: www.jazmp.si.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so zabeležili 3 primere nenamernega prevelikega odmerjanja. Do vseh je prišlo pri pediatričnih bolnikih, ki so dobili do petkratni priporočeni intravenski odmerek vorikonazola. Poročali so o enem samem neželenem učinku, in sicer o fotofobiji, ki je trajala 10 minut.

Za vorikonazol ni znanega antidota.

Vorikonazol se odstrani s hemodializo z očistkom 121 ml/min. Intravenski vehikel hidrokispropilbetadeks se odstrani s hemodializo z očistkom  $37,5 \pm 24$  ml/min. V primeru prevelikega odmerjanja lahko hemodializa pomaga pri izločanju vorikonazola in hidrokispropilbetadeksa iz telesa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola, oznaka ATC: J02AC03

#### Mehanizem delovanja

Vorikonazol je triazolni antimikotik. Glavni mehanizem delovanja vorikonazola je zaviranje demetilacije  $14\alpha$ -lanosterola, potekajoče preko glivičnega citokroma P450, ki je ključni korak v glivični biosintezi ergosterola. Kopičenje  $14\alpha$ -metil sterolov korelira s posledično izgubo ergosterola v celični membrani gliv in je lahko odgovorno za antimikotično delovanje vorikonazola. Dokazali so, da je vorikonazol bolj selektiven za glivične encime citokroma P450 kot pa za različne sesalske encimske sisteme citokroma P450.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V 10 terapevtskih študijah je bila mediana povprečne koncentracije v plazmi pri posameznih preiskovancih v vseh študijah 2425 ng/ml (interkvartilni razpon od 1193 do 4380 ng/ml), mediana največje koncentracije v plazmi pa 3742 ng/ml (interkvartilni razpon od 2027 do 6302 ng/ml). Pozitivne povezave med povprečno, največjo ali najmanjšo koncentracijo vorikonazola v plazmi ter učinkovitostjo v terapevtskih študijah niso ugotovili, v študijah profilakse pa te povezave niso raziskovali.

Farmakokinetično-farmakodinamične analize podatkov iz kliničnih preskušanj so odkrile pozitivne povezave med koncentracijami vorikonazola v plazmi ter nenormalnostmi testov delovanja jeter in motnjami vida. V študijah profilakse prilagajanj odmerka niso raziskovali.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Vorikonazol ima *in vitro* širok spekter antimikotičnega delovanja z antimikotičnim učinkom proti vrsti *Candida* (vključno s *C. krusei*, odporno na flukonazol, in odpornimi sevi *C. glabrata* in *C. albicans*) ter fungiciden učinek proti vsem testiranim vrstam *Aspergillus*. Poleg tega deluje vorikonazol *in vitro* fungicidno proti pojavljajočim se glivičnim patogenom, vključno s takšnimi, kot sta *Scedosporium* ali *Fusarium*, ki sta le malo občutljiva na obstoječa antimikotična zdravila.

Klinična učinkovitost, opredeljena kot delni ali popolni odziv, je bila dokazana za *Aspergillus* spp., vključno z *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, za *Candida* spp., vključno s *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* in *C. tropicalis* in malim številom *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, in *C. guilliermondii*, za *Scedosporium* spp., vključno s *S. apiospermum* in *S. prolificans* ter za *Fusarium* spp.

Med drugimi zdravljenimi glivičnimi okužbami (pogosto z bodisi delnim bodisi popolnim odzivom) so bili posamezni primeri *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., vključno s *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ter *Trichosporon* spp., vključno z okužbami s *T. beigeli*.

*In vitro* so opažali delovanje proti kliničnim izolatom *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp. in *Histoplasma capsulatum*; večino sevov je zavrla koncentracija vorikonazola v območju od 0,05 do 2 µg/ml.

*In vitro* je bilo dokazano delovanje proti naslednjim patogenom, vendar klinični pomen tega ni znan: *Curvularia* spp. in *Sporothrix* spp.

### Mejne vrednosti

Za osamitev in prepoznavo povzročiteljev je treba vzorce za mikološko kulturo in druge relevantne laboratorijske študije (serologija, histopatologija) odvzeti pred zdravljenjem. Zdravljenje se lahko začne, preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih študij; ko pa so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Vrste, ki so najpogosteje vpletene pri povzročanju okužb pri ljudeh, so *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* in *C. krusei*, pri čemer pri vseh naštetih minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) za vorikonazol običajno znaša manj kot 1 mg/L.

Vendar pa *in vitro* delovanje vorikonazola proti vrstam *Candida* ni poenoteno. Še zlasti je značilno, da so pri *C. glabrata* minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) vorikonazola za izolate, odporne na flukonazol, sorazmerno večje od tistih, ki so bile ugotovljene za izolate, občutljive na flukonazol. Zato je treba storiti vse za to, da bi identificirali *Candido* do ravni vrste. V primeru, da je na voljo preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila, je rezultate, ki se nanašajo na minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK), mogoče interpretirati z uporabo kriterija mejne vrednosti, ki jo je ugotovil Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila/*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*/(EUCAST).

### Mejne vrednosti EUCAST

Protiglivično zdravilo	Mejna vrednost MIK (mg/l)			Opombe za I kategorijo
	≤S (Občutljivi)	>R (Odporni)	ATU	
<b>Vrsta <i>Candida</i><sup>1</sup></b>				4 mg/kg i.v. dvakrat na dan
<i>Candida albicans</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>2</sup>	0,06	0,25	-	
<i>Candida tropicalis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>2</sup>	0,125	0,125	-	
<i>Candida glabrata</i>	Nezadostni dokazi		-	
<i>Candida krusei</i>	Nezadostni dokazi		-	
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>3</sup>	Nezadostni dokazi		-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Nezadostni dokazi		-	
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto <i>Candida</i> <sup>4</sup>	Nezadostni dokazi			



<i>Vrsta Aspergillus</i> <sup>5</sup>			
<i>A. flavus</i> <sup>6</sup>	Nezadostni dokazi		-
<i>A. fumigatus</i>	1	1	2 <sup>7</sup>
<i>A. nidulans</i>	1	1	2 <sup>7</sup>
<i>A. niger</i> <sup>6</sup>	Nezadostni dokazi		-
<i>A. terreus</i> <sup>6</sup>	Nezadostni dokazi		-
<i>Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto</i> <sup>8</sup>	Nezadostni dokazi		-

<sup>1</sup> I kategorija je bila dodana za vrsto Candida, da bi potrdili, da povečana izpostavljenost, ki jo dosežemo z intravenskim dajanjem zdravila, zadostuje (potencialno potrjeno s TDM – Therapeutic Drug Monitoring). Za odziv na vorikonazol pri okužbah, ki jih povzročajo izolati Candide z večjimi vrednostmi MIK, ni na voljo dovolj podatkov.

<sup>2</sup> Sevi z vrednostmi MIK nad mejno vrednostjo S/I so redki ali pa o njih še niso poročali. Na takšnih izolatih je treba identifikacijo in preiskave protimikrobne občutljivosti ponoviti. Če je rezultat potrjen, je izolat treba poslati v referenčni laboratorij. Dokler obstaja dokaz o kliničnem odzivu pri potrjenih izolatih z MIK nad trenutno mejno vrednostjo odpornosti, jih je treba prijaviti kot odporne. Pri okužbah, ki jih povzročajo spodaj navedene vrste, je bil dosežen 76 % klinični odziv, kadar so bile vrednosti MIK manjše ali enake kot epidemiološke mejne vrednosti. Zato so populacije *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* in *C. tropicalis* divjega tipa opredeljene kot občutljive.

<sup>3</sup> Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFFs - Epidemiological Cut-off Values) so pri teh vrstah običajno večje kot pri *C. albicans*.

<sup>4</sup> Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto, so določene predvsem na osnovi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih (PK/PD - pharmacokinetic/pharmacodynamic) podatkov in so neodvisne od porazdelitve MIK določenih vrst Candida. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih vrednosti.

<sup>5</sup> Priporočljivo je spremljanje najmanjših koncentracij azolov pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi glivičnih okužb.

<sup>6</sup> Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFFs) so pri teh vrstah običajno za eno dvakratno redčenje večje kot pri *A. fumigatus*.

<sup>7</sup> Poročajte kot R z naslednjo opombo: »V nekaterih kliničnih situacijah (neinvazivne oblike okužb) lahko uporabimo vorikonazol, če zagotovimo zadostno izpostavljenost«.

<sup>8</sup> Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto, niso bile določene.

### Klinične izkušnje

Uspešen izid je v tem delu opredeljen kot popolni ali delni odziv.

### Okužbe z *Aspergillusom* – učinkovitost pri bolnikih z aspergilozo s slabo prognozo

Vorikonazol deluje *in vitro* fungicidno proti *Aspergillus* spp. Učinkovitost in doprinos k preživetju sta bila za vorikonazol v primerjavi s konvencionalnim amfotericinom B pri primarnem zdravljenju akutne invazivne aspergiloze dokazana v odprti, randomizirani, multicentrični študiji pri 277 imunsko oslabilih bolnikih, ki so se zdravili 12 tednov. Vorikonazol so dajali intravensko s polnilnim odmerkom 6 mg/kg vsakih 12 ur prvih 24 ur, nato je sledil vzdrževalni odmerek 4 mg/kg vsakih 12 ur najmanj 7 dni. Zdravljenje so lahko nato nadaljevali s peroralno obliko vorikonazola v odmerku 200 mg vsakih 12 ur. Mediana trajanja zdravljenja z i.v. obliko vorikonazola je bila 10 dni (razpon 2-85 dni). Po zdravljenju z i.v. obliko vorikonazola je bila mediana trajanja zdravljenja s peroralno obliko vorikonazola 76 dni (razpon 2-232 dni).

Zadovoljiv globalni odziv (popolno ali delno izginotje vseh izhodiščno prisotnih pripisljivih simptomov, znakov, rentgenoloških/bronhoskopskih nenormalnosti) so ugotovili pri 53 % bolnikov, zdravljenih z vorikonazolom, in pri 31 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. 84-dnevni odstotek preživetja je bil pri vorikonazolu statistično značilno večji kot pri primerjalnem zdravilu. Klinično in statistično značilna korist v prid vorikonazolu se je izkazala tako pri času do smrti kot pri času do ukinitve zdravljenja zaradi toksičnosti.

Ta študija je potrdila izsledke zgodnejše, prospektivne študije, v kateri so ugotovili pozitiven izid pri preiskovancih z dejavniki tveganja za slabo prognozo, vključno z boleznijo presadka proti gostitelju in, še posebej, možganskimi okužbami (ki so običajno povezane s skoraj 100 % umrljivostjo).

Študije so zajele možgansko, sinusno, pljučno in diseminirano aspergilozo pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga in presaditvi organov, pri bolnikih s hematološkimi malignostmi, rakom in aidsom.

#### Kandidemija pri nenevtropeničnih bolnikih

Učinkovitost vorikonazola v primerjavi s shemo amfotericina B, ki mu je sledil flukonazol (shema amfotericin B/flukonazol) pri primarnem zdravljenju kandidemije je bila dokazana v odprti primerjalni študiji. Študija je zajela 370 nenevtropeničnih bolnikov (starejših od 12 let) s potrjeno kandidemijo; od teh jih je bilo 248 zdravljenih z vorikonazolom. Devet preiskovancev v skupini z vorikonazolom in 5 v skupini z amfotericinom B/flukonazolom je imelo tudi mikološko dokazano okužbo v globokem tkivu. Iz študije so bili izključeni bolniki z odpovedjo ledvic. Mediano trajanje zdravljenja je bilo v obeh skupinah zdravljenja 15 dni. V primarni analizi je bil uspešen odziv (kot ga je ocenil Odbor za pregled podatkov [DRC - Data Review Committee], slep za proučevano zdravilo) opredeljen kot izginotje/izboljšanje vseh kliničnih znakov in simptomov okužbe z odstranitvijo *Candida* iz krvi in okuženih mest v globokih tkivih 12 tednov po koncu terapije (EOT - end of therapy). Bolniki, ki niso imeli opravljenih ocen 12 tednov po EOT, so bili obravnavani kot neuspeh. V tej analizi so uspešen odziv ugotovili pri 41 % bolnikov v obeh skupinah zdravljenja.

V sekundarni analizi, ki je uporabljala oceno DRC na najpoznejši ocenjeni časovni točki (EOT ali 2, 6 ali 12 tednov po EOT), je bil delež uspešnega odziva v skupini z vorikonazolom 65 %, v skupini s shemo amfotericin B/flukonazol pa 71 %.

Raziskovalčevo oceno uspešnega izida na vsaki od teh časovnih točk prikazuje naslednja preglednica.

časovna točka	vorikonazol (n = 248)	amfotericin B → flukonazol (n = 122)
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 tedna po EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 tednov po EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tednov po EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

#### Resne refraktarne okužbe s *Candida*

Študija je zajela 55 bolnikov z resnimi refraktarnimi sistemskimi okužbami s *Candida* (vključno s kandidemijo, diseminirano kandidiazo in drugimi invazivnimi oblikami kandidiaze), pri katerih prejšnje antimikotično zdravljenje, zlasti s flukonazolom, ni bilo učinkovito. Uspešen odziv so ugotovili pri 24 bolnikih (15 popolnih, 9 delnih odzivov). Pri *ne-albicans* vrstah, odpornih na flukonazol, so uspešen odziv ugotovili pri 3/3 okužbah s *C. krusei* (popolni odzivi) in 6/8 okužbah s *C. glabrata* (5 popolnih, 1 delni odziv). Podatke o klinični učinkovitosti so podprli maloštevilni podatki o občutljivosti.

#### Okužbe s *Scedosporium* in *Fusarium*

Dokazano je bilo, da je vorikonazol učinkovit proti naslednjim redkim glivičnim patogenom:

*Scedosporium* spp.: Uspešen odziv na zdravljenje z vorikonazolom so ugotovili pri 16 (6 popolnih, 10 delnih odzivov) od 28 bolnikov, okuženih s *S. apiospermum*, in pri 2 (oba delna odziva) od 7 bolnikov, okuženih s *S. prolificans*. Poleg tega so uspešen odziv ugotovili pri 1 od 3 bolnikov z okužbami, ki jih je povzročil več kot en organizem, vključno s *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp.: Sedem (3 popolni, 4 delni odzivi) od 17 bolnikov je bilo uspešno zdravljenih z vorikonazolom. Od teh 7 bolnikov so 3 imeli okužbo oči, 1 okužbo sinusov in 3 diseminirano okužbo. Dodatni štirje bolniki s fuzaridiazozo so imeli okužbo, povzročeno z več organizmi; 2 od njih sta doživela uspešen izid.

Večina bolnikov, ki so bili zdravljeni z vorikonazolom zaradi omenjenih redkih okužb, ni prenašala prejšnjega antimikotičnega zdravljenja ali je bila zanj odporna.

Primarna profilaksa invazivnih glivičnih okužb – učinkovitost pri prejemnikih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO

V odprti primerjalni multicentrični študiji so primerjali vorikonazol in itrakonazol kot primarno profilakso pri odraslih in mladostnikih, ki so bili prejemniki alogenskih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO. Uspešnost je bila opredeljena kot zmožnost nadaljevanja profilakse s preiskovanim zdravilom 100 dni po HSCT (brez prekinitve za > 14 dni) in preživetje 180 dni po HSCT brez dokazane ali verjetne IGO. Spremenjena skupina bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (MITT - modified intent-to-treat), je vključevala 465 prejemnikov alogenskih HSCT, od katerih jih je 45 % imelo akutno mieloično levkemijo (AML).

Pri 58 % od vseh bolnikov so izvedli mieloablativni režim. S profilakso s preiskovanim zdravilom so pričeli takoj po HSCT: 224 preiskovancev je prejelo vorikonazol, 241 pa itrakonazol. V skupini MITT je bila mediana trajanja študije profilakse pri vorikonazolu 96 dni, pri itrakonazolu pa 68 dni.

Stopnje uspešnosti in drugi sekundarni opazovani dogodki so prikazani v spodnji preglednici:

<b>končni cilji/opazovani dogodki v študiji</b>	<b>vorikonazol n = 224</b>	<b>itrakonazol n = 241</b>	<b>razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)</b>	<b>vrednost p</b>
uspešnost na 180. dan*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002**
uspešnost na 100. dan	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006**
zaključenih vsaj 100 dni profilakse s preiskovanim zdravilom	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
preživetje do 180. dneva	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
razvoj dokazane ali verjetne IGO do 180. dneva	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
razvoj dokazane ali verjetne IGO do 100. dneva	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
razvoj dokazane ali verjetne IGO med jemanjem preiskovanega zdravila	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Primarni končni cilj študije.

\*\* Razlike v deležih, 95 % IZ in vrednosti p, pridobljeni po prilagoditvi za randomizacijo.

Delež izbruha IGO do 180. dneva in primarni končni cilj študije, ki je uspešnost na 180. dan, sta za bolnike z AML in mieloablativnim režimom prikazana v spodnjih preglednicah:

### AML

<b>končni cilji/opazovani dogodki v študiji</b>	<b>vorikonazol (n = 98)</b>	<b>itrakonazol (n = 109)</b>	<b>razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)</b>
izbruh IGO – 180. dan	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
uspešnost na 180. dan*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %) ***

\* Primarni končni cilj študije.

\*\* Pri uporabi 5 % meje je dokazana neinferiornost.

\*\*\* Razlike v deležih in 95 % IZ, pridobljeni po prilagoditvi za randomizacijo.

## Mieloablativni režim

končni cilji/opazovani dogodki v študiji	vorikonazol (n = 125)	itrakonazol (n = 143)	razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)
izbruh IGO – 180. dan	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %)**
uspešnost na 180. dan*	70 (56,0 %)	53 (37,1%)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

\* Primarni končni cilj študije.

\*\* Pri uporabi 5 % meje je dokazana neinferiornost.

\*\*\* Razlike v deležih in 95 % IZ, pridobljeni po prilagoditvi za randomizacijo.

### Sekundarna profilaksa IGO – učinkovitost pri prejemnikih HSCT s predhodno dokazano ali verjetno IGO

V odprti neprimerjalni multicentrični študiji pri odraslih prejemnikih alogenskih HSCT s predhodno dokazano ali verjetno IGO, so vorikonazol raziskovali kot sekundarno profilakso. Primarni opazovani dogodek je bila stopnja pojavljanja dokazane in verjetne IGO v prvem letu po HSCT. V skupini MITT je bilo 40 bolnikov s predhodno IGO, vključno z 31 bolniki z aspergilozo, 5 bolniki s kandidozo in 4 bolniki z drugimi IGO. V skupini MITT je bila mediana trajanja profilakse s preiskovanim zdravilom 95,5 dni.

V prvem letu po HSCT se je dokazana ali verjetna IGO pojavila pri 7,5 % (3/40) bolnikov, vključno z enim primerom kandidemije, enim primerom scedosporioze (oba sta bila ponovitev predhodne IGO) in enim primerom zigomikoze. Na 180. dan je bila stopnja preživetja 80,0% (32/40), pri 1 letu pa 70,0 % (28/40).

### Trajanje zdravljenja

V kliničnih preskušanjih je 705 bolnikov dobivalo vorikonazol več kot 12 tednov, 164 bolnikov pa več kot 6 mesecev.

### Pediatrična populacija

V dveh prospektivnih, odprtih, neprimerjalnih, multicentričnih kliničnih preskušanjih so z vorikonazolom zdravili 53 pediatričnih bolnikov, starih od 2 leti do < 18 let. V eno študijo so vključili 31 bolnikov z možno, potrjeno ali verjetno invazivno aspergilozo (IA), od katerih je 14 bolnikov imelo potrjeno ali verjetno IA in so jih vključili v analize učinkovitosti MITT. V drugo študijo so vključili 22 bolnikov z invazivno kandidozo, vključno s kandidemijo (ICC – invasive candidiasis including candidaemia), in kandidozo požiralnika (EC – esophageal candidiasis), ki zahteva primarno ali rešilno zdravljenje, od katerih so 17 bolnikov vključili v analize učinkovitosti MITT. Pri bolnikih z IA so bile celokupne stopnje globalnega odziva pri 6 tednih 64,3 % (9/14), stopnja globalnega odziva za bolnike, stare od 2 leti do < 12 let, je bila 40 % (2/5), za bolnike, stare od 12 do < 18 let, pa 77,8 % (7/9). Pri bolnikih z ICC je bila stopnja globalnega odziva ob koncu terapije 85,7 % (6/7), pri bolnikih z EC pa je bila stopnja globalnega odziva ob koncu terapije 70 % (7/10). Celokupna stopnja odziva (ICC in EC skupaj) je bila 88,9 % (8/9) za bolnike, stare od 2 leti do < 12 let, in 62,5 % (5/8) za bolnike, stare od 12 do < 18 let.

### Klinične študije, ki so preučevale interval QTc

S placebo primerjana, randomizirana, navzkrižna študija z enkratnim odmerkom, ki je ocenjevala vpliv na interval QTc pri zdravih prostovoljcih, je bila izvedena s tremi različnimi peroralnimi odmerki vorikonazola in s ketokonazolom. Placebu prirejeno povprečno največje podaljšanje intervala QTc, glede na izhodišče, po 800, 1200 in 1600 mg vorikonazola, je bilo 5,1; 4,8 in 8,2 milisekunde ter 7,0 milisekund po 800 mg ketokonazola. Pri nobenem izmed preiskovancev v kateri koli od skupin ni prišlo do podaljšanja intervala QTc za  $\geq 60$  milisekund od izhodišča. Pri nobenem izmed preiskovancev interval ni presegal potencialno klinično pomembnega praga 500 milisekund.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Splošne farmakokinetične značilnosti

Farmakokinetika vorikonazola je bila opredeljena pri zdravih osebah, posebnih populacijah in bolnikih. Med 14-dnevno peroralno uporabo 200 mg ali 300 mg dvakrat na dan pri bolnikih s tveganjem za aspergilozo (v glavnem bolnikih z malignimi novotvorbami limfatičnega ali hematopoetskega tkiva), so se opazovane farmakokinetične značilnosti, hitra in konstantna absorpcija, kopičenje in nelinearna farmakokinetika, ujemale s tistimi, opazovanimi pri zdravih osebah.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zaradi saturacije njegove presnove. Povečevanje odmerka povzroči več kot sorazmeren porast izpostavljenosti. Ocenjujejo, da povečanje peroralnega odmerka z 200 mg dvakrat na dan na 300 mg dvakrat na dan povzroči v povprečju 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti ( $AUC_T$ ). Peroralni vzdrževalni odmerek 200 mg (ali 100 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg) povzroči izpostavljenost, podobno tisti pri intravenskem odmerku 3 mg/kg. 300 mg peroralni vzdrževalni odmerek (ali 150 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg) povzroči izpostavljenost, podobno tisti pri intravenskem odmerku 4 mg/kg. Kadar se uporabi priporočeno intravensko ali peroralno polnilno odmerjanje, je dosežena plazemska koncentracija, ki je blizu stanja dinamičnega ravnovesja, v prvih 24 urah odmerjanja. Brez polnilnega odmerka se med večkratnim odmerjanjem dvakrat na dan pojavi kopičenje; pri večini oseb je koncentracija vorikonazola v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do 6. dne.

Pri ljudeh je dolgoročna varnost hidrokisipropilbetadeksa omejena na 21 dni (250 mg/kg/dan).

### Absorpcija

Vorikonazol se po peroralni uporabi hitro in skoraj popolnoma absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) 1 do 2 uri po zaužitju. Ocenjena absolutna biološka uporabnost vorikonazola po peroralni uporabi je 96 %. Kadar se večkratne odmerke vorikonazola uporablja z zelo mastnimi obroki, se  $C_{max}$  zmanjša za 34 % in  $AUC_T$  za 24 %. Spremembe pH v želodcu ne vplivajo na absorpcijo vorikonazola.

### Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve vorikonazola v stanju dinamičnega ravnovesja je 4,6 l/kg, kar nakazuje na obsežno porazdelitev v tkiva. Ocenjena vezava na beljakovine v plazmi je 58 %.

V vzorcih cerebrospinalne tekočine osmih bolnikov v programu sočutne uporabe je bila koncentracija vorikonazola merljiva pri vseh bolnikih.

### Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da se vorikonazol presnavlja preko izoencimov CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A4 jetrnega citokroma P450.

Interindividualna variabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

Študije *in vivo* nakazujejo, da je CYP2C19 pomembno vpleten v presnovo vorikonazola. Ta encim kaže genetski polimorfizem. Tako je na primer mogoče pričakovati, da ima od 15 % do 20 % azijske populacije slabo presnovo. Med belci in črnci je prevalenca oseb s slabo presnovo 3–5 %. Študije pri zdravih preiskovancih bele rase in zdravih preiskovancih z Japonske so pokazale, da je izpostavljenost vorikonazolu ( $AUC_T$ ) pri osebah s slabo presnovo v povprečju 4-krat večja kot pri primerljivih homozigotnih osebah z dobro presnovo. Pri heterozigotnih osebah z dobro presnovo je izpostavljenost vorikonazolu v povprečju 2-krat večja kot pri primerljivih homozigotnih osebah z dobro presnovo.

Glavni presnovek vorikonazola je N-oksid, ki predstavlja 72 % radioaktivno označenih presnovkov, ki krožijo v plazmi. Ta presnovek ima minimalno antimikotično delovanje in ne prispeva k celokupni učinkovitosti vorikonazola.

### Izločanje

Vorikonazol se izloča z jetrno presnovo; nespremenjenega se izloči v urinu manj kot 2 % odmerka.

Po uporabi radioaktivno označenega odmerka vorikonazola se po večkratnem intravenskem odmerjanju v urinu pojavi približno 80 % radioaktivnosti, po večkratnem peroralnem odmerjanju pa 83 %. Večina (> 94 %) celotne radioaktivnosti se tako po peroralni kot po intravenski uporabi izloči v prvih 96 urah.

Končni razpolovni čas vorikonazola je odvisen od odmerka in znaša pri 200 mg (peroralno) približno 6 ur. Zaradi nelinearne farmakokinetike končni razpolovni čas ne pomaga predvideti kopičenja ali izločanja vorikonazola.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Spol*

V študiji večkratnih peroralnih odmerkov je bila pri zdravih mladih ženskah  $C_{max}$  za 83 % večja,  $AUC_{\tau}$  pa za 113 % večja kot pri zdravih mladih moških (18–45 let). V isti študiji niso ugotovili pomembnih razlik v  $C_{max}$  in  $AUC_{\tau}$  med zdravimi starejšimi moški in zdravimi starejšimi ženskami ( $\geq 65$  let).

V kliničnem programu odmerjanja niso prilagajali glede na spol. Varnostni profil in ugotovljene koncentracije v plazmi so bili pri bolnikih in bolnicah podobni. Zato prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

#### *Starejši*

V študiji večkratnih peroralnih odmerkov je bila  $C_{max}$  pri zdravih starejših moških ( $\geq 65$  let) za 61 % večja,  $AUC_{\tau}$  pa za 86 % večja kot pri zdravih mladih moških (18–45 let). Med zdravimi starejšimi ženskami ( $\geq 65$  let) in zdravimi mladimi ženskami (18–45 let) niso ugotovili pomembnih razlik v  $C_{max}$  in  $AUC_{\tau}$ .

V terapevtskih študijah odmerjanja niso prilagajali glede na starost. Opažali pa so povezavo med koncentracijo v plazmi in starostjo. Varnostni profil vorikonazola je bil pri mladih in starejših bolnikih podoben, zato pri starejših odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

Priporočeni odmerki pri otrocih in mladostnikih temeljijo na podatkih analize populacijske farmakokinetike, zbranih pri 112 imunsko oslabeledih pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do < 12 let, ter 26 imunsko oslabeledih mladostnikih, starih od 12 do < 17 let. V treh pediatričnih farmakokinetičnih študijah so ovrednotili uporabo večkratnih intravenskih odmerkov po 3, 4, 6, 7 in 8 mg/kg dvakrat na dan in večkratnih peroralnih odmerkov (z uporabo praška za peroralno suspenzijo) po 4 mg/kg, 6 mg/kg in 200 mg dvakrat na dan. V eni farmakokinetični študiji pri mladostnikih so ovrednotili uporabo intravenskih polnilnih odmerkov 6 mg/kg dvakrat na dan na 1. dan zdravljenja ter nato intravensko 4 mg/kg dvakrat na dan in peroralno 300 mg v tabletah dvakrat na dan. Pri pediatričnih bolnikih so v primerjavi z odraslimi opazili večjo variabilnost med posamezniki.

Primerjava podatkov pediatrične in odrasle populacijske farmakokinetike je pokazala, da je bila predvidena celokupna izpostavljenost ( $AUC_{\tau}$ ) pri otrocih po uporabi 9 mg/kg intravenskega polnilnega odmerka primerljiva s tisto pri odraslih po uporabi 6 mg/kg intravenskega polnilnega odmerka. Predvidene celokupne izpostavljenosti pri otrocih po uporabi intravenskih vzdrževalnih odmerkov 4 mg/kg oziroma 8 mg/kg dvakrat na dan so bile primerljive s tistimi pri odraslih po uporabi 3 mg/kg oziroma 4 mg/kg intravensko dvakrat na dan. Predvidena celokupna izpostavljenost pri otrocih po uporabi peroralnega vzdrževalnega odmerka 9 mg/kg (največ 350 mg) dvakrat na dan je bila primerljiva s tisto pri odraslih po uporabi 200 mg peroralno dvakrat na dan. Intravenski odmerek 8 mg/kg bo povzročil približno 2-krat večjo izpostavljenost vorikonazolu kot peroralni odmerek 9 mg/kg.

Večji intravenski vzdrževalni odmerek pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odmerkom pri odraslih je posledica večje kapacitete izločanja pri pediatričnih bolnikih, ki imajo večje razmerje med maso jeter in telesno maso. Lahko pa je biološka uporabnost po peroralni uporabi manjša pri tistih

pediatričnih bolnikih, ki imajo malabsorpcijo in zelo majhno telesno maso glede na starost. V takšnem primeru je vorikonazol priporočljivo uporabiti intravensko.

Izpostavljenosti vorikonazolu pri večini mladostnikov so bile primerljive tistim pri odraslih, ki so prejeli enake sheme odmerjanja. Vendar pa so pri nekaterih mlajših mladostnikih z majhno telesno maso opazili manjše izpostavljenosti vorikonazolu v primerjavi z odraslimi. Verjetno je, da je presnova vorikonazola pri teh bolnikih bolj podobna presnovi pri otrocih kakor tisti pri mladostnikih/odraslih. Na osnovi populacijske farmakokinetične analize morajo bolniki, stari od 12 do 14 let, s telesno maso manj kot 50 kg, prejemati odmerke za otroke (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

V študiji enkratnega peroralnega odmerka (200 mg) pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in osebah z blago (očistek kreatinina 41-60 ml/min) do hudo (očistek kreatinina < 20 ml/min) okvaro ledvic slednja ni bistveno vplivala na farmakokinetiko vorikonazola. Vezava vorikonazola na beljakovine v plazmi je bila pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic podobna. Glejte priporočila za odmerjanje in spremljanje v poglavjih 4.2 in 4.4.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je med farmakokinetičnimi značilnostmi hidrokispropilbetadeksa, ki je sestavina zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi, kratek razpolovni čas (1 do 2 uri) in ne kaže kopičenja po zaporednih dnevni odmerkih. Pri zdravih osebah in pri bolnikih z blago do hudo insuficienco ledvic se večina (> 85 %) 8-gramskega odmerka hidrokispropilbetadeksa izloči v urinu. V primerjavi z normalnimi vrednostmi je bil razpolovni čas pri osebah z blago okvaro ledvic približno 2-krat daljši, pri tistih z zmerno okvaro približno 4-krat daljši in pri tistih s hudo okvaro ledvic približno 6-krat daljši. Pri teh bolnikih lahko zaporedno infundiranje povzroči kopičenje hidrokispropilbetadeksa, dokler ni doseženo stanje dinamičnega ravnovesja. Hidrokispropilbetadeks se odstrani s hemodializo z očistkom  $37,5 \pm 24$  ml/min.

#### *Okvara jeter*

Po enkratnem peroralnem odmerku (200 mg) je bila AUC pri osebah z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B) za 233 % večja kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Okvarjeno delovanje jeter ni vplivalo na vezavo vorikonazola na beljakovine.

V študiji večkratnih peroralnih odmerkov je bila AUC<sub>τ</sub> pri preiskovancih z zmerno cirozo jeter (Child-Pugh B), ki so dobivali vzdrževalni odmerek 100 mg dvakrat na dan, podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter, ki so dobivali 200 mg dvakrat na dan. Farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo cirozo jeter (Child-Pugh C) ni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih vorikonazola so pokazale, da so tarčni organ jetra. Hapatotoksični učinki so se pojavili pri plazemski izpostavljenosti, podobni tisti, ki je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, kar je tako kot pri drugih antimikotikih. Pri podganah, miših in psih je vorikonazol povzročil tudi minimalne spremembe nadledvičnih žlez. Običajne študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja se je vorikonazol pri sistemski izpostavljenosti, kakršna je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, pokazal kot teratogen pri podganah in embriotoksičen pri kuncih. V študijah pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je vorikonazol pri izpostavljenosti, manjši kot je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, podaljšal gestacijo in porod ter povzročil distocijo s posledično maternalno umrljivostjo in zmanjšanim perinatalnim preživetjem mladičev. Učinki na porod se verjetno posredujejo z za živalsko vrsto specifičnimi mehanizmi, ki vključujejo zmanjšanje koncentracije estradiola in so skladni z mehanizmi, ugotovljenimi pri drugih azolnih antimikotikih. Uporaba vorikonazola pri izpostavljenosti, podobni tisti, ki je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, ni zmanjšala plodnosti pri podganjih samcih ali samicah.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilbetadeks  
L-arginin  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg se ne sme infundirati v isto linijo ali kanilo sočasno z drugimi intravenskimi pripravki. Ko je infuzija zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg končana, se lahko linija uporabi za dajanje drugih intravenskih pripravkov.

Krvni pripravki in kratkotrajne infuzije koncentriranih raztopin elektrolitov: Motnje elektrolitov, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalciemija, morajo biti korigirane pred začetkom zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg se ne sme dajati sočasno s katerim koli krvnim pripravkom ali s katero koli kratkotrajno infuzijo koncentriranih raztopin elektrolitov, tudi če infuziji potekata po dveh ločenih linijah.

Popolna parenteralna prehrana: Kadar se predpiše zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg *ni potrebno* prekiniti dajanja popolne parenteralne prehrane (TPN – total parenteral nutrition), vendar mora biti le-ta infundirana skozi ločeno linijo. Pri infuziji skozi multi-lumni kateter je treba pri dajanju TPN uporabiti drugo odprtino kot za zdravilo Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg. Zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg se ne sme redčiti z infuzijo 4,2 % natrijevega hidrogenkarbonata. Združljivost z drugimi koncentracijami ni znana.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 3 leta.

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituiranega zdravila med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Kemijska in fizikalna stabilnost redčenega zdravila med uporabo sta bili dokazani za 7 dni pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji ali redčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, vendar čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku), razen če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.  
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.



## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 x 25 ml viala iz bistrega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto snemno zaporko s plastičnim modrim pečatom.

20 x 25 ml viala iz bistrega, brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto snemno zaporko s plastičnim modrim pečatom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Prašek se rekonstituira ali z 19 ml vode za injekcije ali z 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, tako da dobimo izvlečljiv volumen 20 ml bistrega koncentrata, ki vsebuje 10 mg/ml vorikonazola. Zavržite vialo zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg, če vakuum ne vsrka redčila v vialo. Priporočljiva je uporaba standardne 20 ml (neavtomatične) brizge, da se zagotovi aplikacija točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ali (9 mg/ml [0,9 %]) raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo, zato je potrebno vsako neuporabljeno raztopino zavreči. Uporabiti se sme samo bistro raztopino brez delcev.

Za aplikacijo se potrebni volumen rekonstituiranega koncentrata (navedeni so v preglednici spodaj) doda priporočeni združljivi raztopini za infundiranje, da dobimo končno raztopino vorikonazola, ki vsebuje 0,5–5 mg/ml.

### **Potrebni volumni rekonstituiranega 10 mg/ml koncentrata zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg**

telesna masa (kg)	volumen koncentrata zdravila Vorikonazol Fresenius Kabi 200 mg (10 mg/ml), potrebnega za:				
	odmerek 3 mg/kg (število vial)	odmerek 4 mg/kg (število vial)	odmerek 6 mg/kg (število vial)	odmerek 8 mg/kg (število vial)	odmerek 9 mg/kg (število vial)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Rekonstituirano raztopino je mogoče redčiti z:

0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje

Hartmannovo raztopino za intravensko infundiranje

5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za intravensko infundiranje

0,45 % (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje

Združljivost vorikonazola z drugimi redčili razen tistih, navedenih zgoraj oz. v poglavju 6.2, ni znana.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.H.

Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02189/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27.06.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 21.05.2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18.04.2024