

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vorikonazol hameln 200 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg vorikonazola.

Po rekonstituciji (skupna prostornina 20 ml) 1 mililiter vsebuje 10 mg vorikonazola. Ko je raztopina rekonstituirana, je pred uporabo potrebno nadaljnje redčenje.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 88,74 mg natrija in 2400 mg hidroksipropilbetadexsa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje

Bel do skoraj bel liofiliziran prašek, brez vidnih znakov kontaminacije.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije je razpon pH med 5,0 in 7,0, osmolalnost pa 530 mOsmol/kg \pm 10 %.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravljenje invazivne aspergiloze

Zdravljenje kandidemije pri nenevtropeničnih bolnikih

Zdravljenje hudih, invazivnih, proti flukonazolu odpornih okužb s *Candido* (vključno s *C. krusei*)

Zdravljenje hudih glivičnih okužb, ki jih povzročajo *Scedosporium spp.* in *Fusarium spp.*

Vorikonazol je namenjeno predvsem uporabi pri bolnikih z napredujočimi, potencialno življenjsko nevarnimi okužbami.

Profilaksa invazivnih glivičnih okužb pri prejemnikih homolognih presadkov hematopoetskih 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).

Priporočljivo je, da se zdravilo Vorikonazol hameln aplicira s hitrostjo največ 3 mg/kg na uro v obdobju 1 do 3 ur.

Zdravljenje

Odrasli

Zdravljenje je treba začeti z navedenim polnilnim odmerjanjem intravenskega ali peroralnega vorikonazola, da se 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*
Polnilni odmerek (prvih 24 ur)	6 mg/kg vsakih 12 ur	400 mg vsakih 12 ur	200 mg vsakih 12 ur
Vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)	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 ugotavljanje varnosti intravensko danega hidroksipropilbetadeksa pri dolgotrajnem zdravljenju so omejeni (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 more prenašati, peroralni odmerek zmanjšajte 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 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
Polnilni odmerek (prvih 24 ur)	9 mg/kg vsakih 12 ur	ni priporočljivo

Vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)	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 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 ≥ 50 kg; 15 do 17 let, ne glede na telesno maso)

Vorikonazol je treba odmerjati kot pri odraslih.

Prilagajanje odmerka (otroci [2 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 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 transplantacije, 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 transplantaciji (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 ugotavljanje varnosti intravensko danega hidroksipropilbetadeksa pri dolgotrajnem zdravljenju so omejeni (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 prekinitvi 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 efavirenta pa zmanjša za 50 %, tj. na 300 mg enkrat na

dan. Ko se zdravljenje z vorikonazolom konča, 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).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno do hudo prizadetim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) se pojavi kopičenje intravenskega vehikla SBECD. 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 raven kreatinina v serumu; če se zviša, je treba razmisliti o prehodu na peroralno zdravljenje z vorikonazolom (glejte poglavje 5.2). Uporaba pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ni priporočljiva.

Vorikonazol se hemodializira z očistkom 121 ml/min. Štiriurna hemodializa ne odstrani toliko vorikonazola, da bi bilo treba prilagoditi odmerek.

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

Jetrna okvara

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).

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

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

Vorikonazol je bil povezan z zvišanjem testov jetrne funkcije 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 natančno spremljati glede morebitnega pojava 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 o varnosti intravensko uporabljenega hidroksipropilbetadeksa v pediatrični populaciji so omejeni.

Način uporabe

Zdravilo Vorikonazol hameln je treba pred aplikacijo v obliki intravenske infuzije rekonstituirati in redčiti (glejte poglavje 6.6). Ni primerno za bolusno injekcijo.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, kinidinom in ivabradinom, ker lahko povečana koncentracija teh zdravil v plazmi povzroči podaljšanje 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 v količini 400 mg enkrat na dan ali več je kontraindicirana, ker efavirenz pri takšnih odmerkih pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo vorikonazola pri zdravih preskušancih. 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 preskušancih (glejte poglavje 4.5, za nižje 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 koncentracijo venetoklaksa in poveča tveganje za sindrom tumorske lize (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Pri predpisovanju vorikonazola bolnikom, preobčutljivim za druge azole, je potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.8).

Trajanje zdravljenja

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

Srce in ožilje

Vorikonazol je bil povezan s podaljšanjem intervala QTc. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo vorikonazol in imajo dejavnike tveganja, kot so predhodno jemanje kemoterapije s kardiotsičnim učinkom, kardiomiopatija, hipokaliemija in sočasno z drugimi zdravili, za katera je možno, da so k temu prispevala, so bili opisani redki primeri *torsades de pointes*.

Vorikonazol je treba pazljivo predpisati bolnikom s potencialno proaritmimičnimi stanji, kot so:

- prirojeno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, posebej ob prisotnem popušcanju 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 hipokalcemija (glejte poglavje 4.2). Na zdravih prostovoljcih je bila izvedena študija, ki je preučevala učinek enkratnega odmerka vorikonazola, v višini 4-kratnega običajnega dnevnega odmerka, na interval QTc. Pri nobenem od preskušancev ni prišlo do podaljšanja intervala prek potencialno klinično pomembnega praga 500 milisekund (glejte poglavje 5.1).

Z infundiranjem povezane reakcije

Med uporabo vorikonazola v intravenski farmacevtski obliki so opažali z infundiranjem povezane reakcije, predvsem zardevanje in navzeo. Glede na izrazitost simptomov je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Hepatotoksičnost

V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z vorikonazolom ugotavljali hude jetrne reakcije (med drugim klinični hepatitis, holestazo in fulminantno odpoved jeter, tudi s smrtnimi primeri). Primere jetrnih reakcij so opažali predvsem pri bolnikih s hudimi že obstoječimi boleznimi (zlasti hematološkimi malignomi). Med bolniki brez drugih prepoznavnih dejavnikov tveganja so se pojavile prehodne jetrne reakcije, vključno s hepatitisom in ikterusom. Jetrna disfunkcija je bila po prekinitvi zdravljenja običajno reverzibilna (glejte poglavje 4.8).

Nadzor delovanja jeter

Bolnike, ki dobivajo vorikonazol, je treba skrbno nadzorovati glede hepatotoksičnosti. Klinična obravnava mora obsegati laboratorijsko oceno delovanja jeter (zlasti AST in ALT) na začetku zdravljenja z vorikonazolom 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 pogostost nadzora zmanjša na enkrat mesečno, če ni sprememb vrednosti testov jetrne funkcije.

Če se vrednosti testov jetrne funkcije izrazito zvečajo, je treba zdravljenje z vorikonazolom prekiniti, 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 vorikonazolom 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*
Pri bolnikih, med katerimi so nekateri v preteklosti poročali o fototoksičnih reakcijah, so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma Bowenovo boleznijo). Če se fototoksične reakcije pojavijo, mora bolnika obravnavati več zdravnikov specialistov. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom in uporabi drugih antimikotikov ter bolnika napotiti k dermatologu. Če pa se zdravljenje z vorikonazolom 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 vorikonazolom prekiniti (glejte spodnje poglavje Dolgotrajno zdravljenje).
- *Hudi kožni neželeni učinki*
Pri uporabi vorikonazola so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (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 nevarni ali smrtni. Če se bolniku pojavi izpuščaj, ga je treba skrbno spremljati in jemanje vorikonazola prekiniti, 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 okvare 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 koristmi in tveganji, zato morajo zdravniki razmisliti o potrebi po zmanjšanju izpostavljenosti vorikonazolu (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

V povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem z vorikonazolom so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma Bowenovo boleznijo) (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s presadkom so poročali o neinfektivnem periostitisu, ki ga spremlja zvišanje ravni fluorida in alkalne fosfataze. Če se pri bolniku pojavi bolečina v skeletu in rezultati radiološke preiskave nakazujejo na periostitis, je treba po obravnavi s strani več zdravnikov specialistov razmisliti o prekinitvi 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).

Ledvični neželeni učinki

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

Nadzor delovanja ledvic

Bolnike je treba nadzorovati, da bi odkrili nenormalno delovanje ledvic. Nadzor mora vključevati laboratorijske preiskave, zlasti kreatinin v serumu.

Nadzor delovanja pankreasa

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatričnih preskušancih, mlajših od dveh let, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Vorikonazol je indiciran pri pediatričnih bolnikih, starih dve leti ali več. Pri pediatrični populaciji so poročali o večji pogostnosti zvišanja ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Tako pri otrocih kot pri odraslih je treba spremljati delovanje jeter. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, ki imajo malabsorpcijo in zelo majhno telesno maso glede na starost, je

biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila lahko omejena. V takšnem primeru je vorikonazol priporočljivo uporabiti intravensko.

- *Resni dermatološki neželeni učinki (vključno s ploščatoceličnim karcinomom)*

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 prekinitvi zdravljenja.

Profilaksa

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

Fenitoin (substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450)

Med sočasno uporabo fenitoina in vorikonazola je priporočljivo natančno nadziranje koncentracije fenitoina. Vorikonazola in fenitoina se ne sme uporabljati sočasno, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4)

Med sočasno uporabo vorikonazola in efavirenza je potrebno odmerik vorikonazola povečati na 400 mg vsakih 12 ur, odmerik 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 natančno nadziranje celotne krvne slike in neželenih učinkov rifabutina (npr. uveitisa). Vorikonazola in rifabutina se ne sme uporabljati sočasno, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Ritonavir (močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4)

Sočasni uporabi vorikonazola in nižjih odmerkov ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku opraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

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

Sočasna uporaba vorikonazola in everolimusa ni priporočena, saj se pričakuje, da vorikonazol pomembno zviša koncentracijo everolimusa. Trenutno ni na voljo zadosti podatkov, ki bi omogočili priporočila o odmerjanju v tem primeru (glejte poglavje 4.5).

Metadon (substrat CYP3A4)

Ker se raven metadona ob sočasni uporabi z vorikonazolom poveča, je priporočljivo pogosto nadziranje neželenih učinkov in toksičnosti metadona, vključno s podaljšanjem QTc. Morda bo treba zmanjšati odmerik metadona (glejte poglavje 4.5).

Kratkodelujoči opiat (substrat CYP3A4)

Med sočasno uporabo z vorikonazolom pride v poštev zmanjšanje odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po zgradbi podobni alfentanilu in se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. sufentanil) (glejte poglavje 4.5). Razpolovni čas alfentanila se ob sočasni uporabi z vorikonazolom 4-krat podaljša, v objavljeni neodvisni študiji pa je imela sočasna uporaba vorikonazola skupaj s fentanilom za posledico povečanje povprečne vrednosti $AUC_{0-\infty}$ fentanila, zato utegne biti potreben pogostejši nadzor z opiat povezanih neželenih učinkov (vključno z daljšim obdobjem respiratornega nadzora).

Dolgodelujoči opiat (substrat CYP3A4)

Ob sočasni uporabi skupaj z vorikonazolom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodon). Lahko je potreben pogost nadzor glede pojavljanja z opiat povezanih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Flukonazol (zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4)

Sočasno peroralno jemanje vorikonazola in flukonazola je imelo za posledico pomembno povečanje C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola pri zdravih preskušancih. 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 priporočljiv nadzor glede neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom (glejte poglavje 4.5).

Natrij

To zdravilo vsebuje 88,74 mg natrija na vialo, kar je enako 4,44 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Največji dnevni odmerek tega izdelka ustreza 26,62 % SZO priporočenega največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odrasle in velja za izdelek z visoko vsebnostjo natrija.

Hidroksipropilbetadeks

To zdravilo vsebuje 2 400 mg ciklodekstrina v eni viali, kar je enako 120 mg/ml ob rekonstituciji v 20 ml bistrega koncentrata (glejte poglavji 2 in 6.1).

Ciklodekstrini so pomožne snovi, ki lahko vplivajo na lastnosti učinkovine (kot je toksičnost ali prehajanje skozi kožo) in drugih zdravil. Varnostne vidike ciklodekstrinov so ocenili med razvojem in varnostno oceno zdravila.

Manjša glomerulna filtracija pri otrocih, mlajših od 2 let, je lahko zaščita pred renalno toksičnostjo, vendar lahko vodi do višjih ravni ciklodekstrinov v krvi.

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic se lahko pojavi kopičenje ciklodekstrinov.

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. Inhibitorji ali induktorji teh izoencimov lahko zvečajo oziroma zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi, obstaja pa tudi možnost, da vorikonazol zveča plazemsko koncentracijo učinkovin, ki se presnavljajo preko teh izoencimov CYP450, zlasti učinkovin, ki se presnavljajo preko CYP3A4, saj je vorikonazol zmeren do močan zaviralec CYP3A4, čeprav je povečanje AUC odvisno od substrata (glejte preglednico spodaj).

Če ni navedeno drugače, so bile študije medsebojnega delovanja opravljene pri zdravih odraslih moških preskušancih 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.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QTc, je treba vorikonazol uporabljati previdno. Kadar obstaja možnost, da bi vorikonazol zvišal plazemsko koncentracijo učinkovin, ki se presnavljajo preko izoencima CYP3A4 (določeni antihistaminiki, kinidin, cisaprid, pimizid in ivabradin), je sočasno dajanje vorikonazola kontraindicirano (glejte spodnje besedilo in poglavje 4.3).

Preglednica interakcij

Interakcije med vorikonazolom in drugimi zdravili so navedene 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. $AUC_{0-\infty}$, AUC_t in AUC_{0-t} 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, delovanja, ki potrebujejo prilagajanje odmerka ter skrben klinični in/ali biološki nadzor, in nazadnje 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, pimozyd, kinidin, terfenadin in ivabradin [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko povečana koncentracija teh zdravil v plazmi povzroči podaljšanje QTc in v redkih primerih nastanek <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati (kot so fenobarbital, metilfenobarbita) [močni induktorji CYP450]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati pomembno zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi.	Kontraindicirano (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_{max} \uparrow 38 % efavirenz AUC_t \uparrow 44 % vorikonazol C_{max} \downarrow 61 % vorikonazol AUC_t \downarrow 77 % v primerjavi s 600 mg efavirena QD, efavirenz C_{max} \leftrightarrow efavirenz AUC_t \uparrow 17 % v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol C_{max} \uparrow 23 % vorikonazol AUC_t \downarrow 7 %	 Uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirena v velikosti 400 mg QD ali več je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Vorikonazol lahko uporabljamo sočasno z efavirenzom, če vzdrževalni odmerek vorikonazola zvečamo na 400 mg BID in odmerek efavirena zmanjšamo na 300 mg QD. Ko se zdravljenje z vorikonazolom konča, je treba obnoviti prejšnje odmerjanje efavirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Alkaloidi ergot (kot sta ergotamin in dihidroergotamin) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo alkaloidov ergot v plazmi in povzroči ergotizem.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Zdravilo <i>[mehanizem interakcije]</i>	Interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Lurasidon <i>[substrat CYP3A4]</i>	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo lurasidona v plazmi.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Naloksegol <i>[substrat CYP3A4]</i>	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo naloksegola v plazmi.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Rifabutin <i>[močan induktor CYP450]</i> 300 mg QD 300 mg QD (sočasno uporabljan s 350 mg vorikonazola BID)* 300 mg QD (sočasno uporabljan s 400 mg vorikonazola BID)*	vorikonazol C_{max} ↓ 69 % vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78 % v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol C_{max} ↓ 4 % vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32 % rifabutin C_{max} ↑ 195 % rifabutin AUC_{τ} ↑ 331 % v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol C_{max} ↑ 104 % vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87 %	Sočasni uporabi vorikonazola in rifabutina se je treba izogniti, 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 spremljati celotno krvno sliko in neželene učinke rifabutina (npr. uveitis).
Rifampicin (600 mg QD) <i>[močan induktor CYP450]</i>	vorikonazol C_{max} ↓ 93 % vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96 %	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Ritonavir (zaviralec proteaze) <i>[močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4]</i> veliki odmerki (400 mg BID) majhni odmerki (100 mg BID)*	ritonavir C_{max} in AUC_{τ} ↔ vorikonazol C_{max} ↓ 66 % vorikonazol AUC_{τ} ↓ 82 % ritonavir C_{max} ↓ 25 % ritonavir AUC_{τ} ↓ 13 % vorikonazol C_{max} ↓ 24 % vorikonazol AUC_{τ} ↓ 39 %	Sočasna uporaba vorikonazola in večjih odmerkov ritonavirja (400 mg in več BID) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasni uporabi vorikonazola in manjših odmerkov ritonavirja (100 mg BID) se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja za bolnika opraviči uporabo vorikonazola.
Šentjanževka <i>[inductor CYP450; induktor P-gp]</i> 300 mg TID (sočasno uporabljana z enkratnim 400 mg odmerkom vorikonazola)	v neodvisni, objavljeni študiji, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Zdravilo [mehanizem interakcije]	Interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Tolvaptan [substrat CYP3A]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo tolvaptana v plazmi.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Venetoklaks [substrat CYP3A4]	Čeprav ni klinično raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo venetoklaksa v plazmi.	Sočasna uporaba vorikonazola je kontraindicirana na začetku zdravljenja in med titiranjem 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) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4]	vorikonazol C_{max} ↑ 57 % vorikonazol AUC_{τ} ↑ 79 % flukonazol C_{max} ND flukonazol AUC_{τ} ND	Zmanjšanega odmerka in/ali pogostnosti jemanja vorikonazola in flukonazola, ki bi preprečil pojav tega učinka, niso ugotovili. Če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom, je priporočljiv nadzor 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_{τ} ↓ 69 % fenitoin C_{max} ↑ 67 % fenitoin AUC_{τ} ↑ 81 % v primerjavi z 200 mg vorikonazola BID, vorikonazol C_{max} ↑ 34 % vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39 %	Sočasni uporabi vorikonazola in fenitoina se je treba izogniti, razen če korist odtehta tveganje. Priporočljivo je natančno nadziranje 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.

Zdravilo <i>[mehanizem interakcije]</i>	Interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Flukloksacilin <i>[induktor CYP450]</i>	Poročali so o bistveno znižanih 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.
Glazdegib <i>[substrat CYP3A4]</i>	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 (npr. aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) <i>[substrati CYP3A4]</i>	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 (glejte poglavje 4.4).
Antikoagulanti varfarin (enkratni 30 mg odmerek, sočasno uporabljan s 300 mg vorikonazola BID) <i>[substrat CYP2C9]</i> drugi peroralni kumarini (kot sta fenpropakumon in acenokumarol) <i>[substrati CYP2C9 in CYP3A4]</i>	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 pozorno nadziranje protrombinskega časa ali drugih primernih koagulacijskih testov in ustrezno prilagoditi odmerjanje antikoagulantov.
Ivakaftor <i>[substrat CYP3A4]</i>	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo ivakaftorja v plazmi, pri čemer obstaja tveganje za številnejše neželene učinke.	Priporočljivo je zmanjšanje odmerka ivakaftorja.
Benzodiazepini <i>[substrati CYP3A4]</i> midazolam (enkratni 0,05 mg/kg i.v. odmerek) midazolam (enkratni 7,5 mg peroralni odmerek) drugi benzodiazepini (npr. triazolam, alprazolam)	v neodvisni objavljeni študiji, midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-krat v neodvisni objavljeni študiji, midazolam C_{max} ↑ 3,8-krat midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-krat Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, in se 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 odmerek)</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 odmerek)</p>	<p>v neodvisni objavljeni študiji, sirolimus C_{max} ↑6,6-krat sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krat</p> <p>Čprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo everolimusa v plazmi.</p> <p>ciklosporin C_{max} ↑ 13 % ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>takrolimus C_{max} □ 117 % takrolimus AUC_{τ} □ 221 %</p>	<p>Sočasna uporaba vorikonazola in sirolimusa je kontraindicirana (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, vpelje vorikonazol, je odmerek ciklosporina priporočljivo prepoloviti in koncentracijo ciklosporina skrbno spremljati. Zvišane koncentracije ciklosporina so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu uporabe vorikonazola je treba koncentracijo ciklosporina natančno spremljati in njegov odmerek povečati, kot je potrebno.</u></p> <p>Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo takrolimus, vpelje vorikonazol, je odmerek takrolimusa priporočljivo zmanjšati na tretjino izvornega odmerka, koncentracijo takrolimusa pa skrbno spremljati. Zvišane koncentracije takrolimusa so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu uporabe vorikonazola je treba koncentracijo takrolimusa natančno spremljati in njegov odmerek povečati, kot je potrebno.</u></p>

Zdravilo <i>[mehanizem interakcije]</i>	Interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Dolgodelujoči opiat <i>[substrati CYP3A4]</i> oksikodon (enkratni 10 mg odmerek)	v neodvisni objavljeni študiji, oksikodon C_{max} ↑ 1,7-krat oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krat	Razmisлити je treba o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodon). Priporočljiv je pogost nadzor glede pojavljanja z opiatu povezanih neželenih učinkov.
Metadon (32 – 100 mg QD) <i>[substrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivni) AUC_{τ} ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUC_{τ} ↑ 103 %	Priporočljiv je pogost nadzor neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z metadonom, vključno s podaljšanjem QTc. Morda bo treba odmerek metadona zmanjšati.
Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) <i>[substrati CYP2C9]</i> 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 %	Priporočljiv je pogost nadzor neželenih učinkov in toksičnosti NSAID. Morda bo treba odmerek NSAID zmanjšati.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 in CYP3A4]</i>	omeprazol C_{max} ↑ 116 % omeprazol AUC_{τ} ↑ 280 % vorikonazol C_{max} ↑ 15 % vorikonazol AUC_{τ} ↑ 41 % Vorikonazol lahko zavre tudi presnovo drugih zaviralcev protonske črpalke, ki so substrati CYP2C19, zaradi česar se zviša njihova koncentracija v plazmi.	Prilagoditev odmerka vorikonazola ni priporočljiva. Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo omeprazol v odmerku 40 mg ali več, vpelje vorikonazol, je odmerek omeprazola priporočljivo prepoloviti.
Peroralni kontraceptivi* <i>[substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	etinilestradiol C_{max} ↑ 36 % etinilestradiol AUC_{τ} ↑ 61 % noretisteron C_{max} ↑ 15 % noretisteron AUC_{τ} ↑ 53 % vorikonazol C_{max} ↑ 14 % vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46 %	Poleg nadzora neželenih učinkov vorikonazola je priporočljiv nadzor neželenih učinkov peroralnih kontraceptivov.
Kratkodelujoči opiat <i>[substrati CYP3A4]</i> alfentanil (enkratni 20 µg/kg odmerek s sočasno danim 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	V poštev pride zmanjšanje odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po zgradbi podobni alfentanilu in se presnavljajo preko CYP3A4 (kot je sufentanil). Priporočljiv je povečan in pogost nadzor glede pojavljanja depresije dihanja in drugih z opiatu povezanih neželenih učinkov.

Zdravilo <i>[mehanizem interakcije]</i>	Interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Statini (kot je lovastatin) <i>[substrati CYP3A4]</i>	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 prilagoditvi odmerka statina.
Sulfonilsečnine (kot so tolbutamid, glipizid, glibenklamid) <i>[substrati CYP2C9]</i>	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo sulfonilsečnin v plazmi in tako povzroči hipoglikemijo.	Priporočljiv je natančen nadzor glukoze v krvi. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka sulfonilsečnin.
Alkaloidi rožnatega zimzelena (kot sta vinkristin in vinblastin) <i>[substrati CYP3A4]</i>	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 (kot so sakvinavir, amprenavir in nelfinavir)* <i>[substrati in inhibitorji CYP3A4]</i>	Niso klinično preučili. Študije in vitro nakazujejo, da lahko vorikonazol zavre presnovo zaviralcev proteaze HIV, lahko pa tudi zaviralci proteaze HIV zavrejo presnovo vorikonazola.	Bolnike je treba natančno nadzorovati glede pojava kakršnihkoli toksičnih učinkov zdravila in/ali izgube učinkovitosti. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.
Drugi nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTIs) (kot sta delavirdin, nevirapin)* <i>[substrati CYP3A4, inhibitorji ali induktorji CYP450]</i>	Niso klinično preučili. Študije in vitro nakazujejo, da lahko NNRTIs zavrejo presnovo vorikonazola, obenem pa lahko vorikonazol zavre presnovo NNRTIs. Ugotovitve učinkov efavirenza na vorikonazol nakazujejo, da je metabolizem vorikonazola lahko induciran z NNRTI.	Bolnike je treba natančno nadzorovati glede pojava kakršnihkoli toksičnih učinkov zdravila in/ali izgube učinkovitosti. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.
Tretinoin <i>[substrat CYP3A4]</i>	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo tretinoina in tveganje za neželene učinke (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Med zdravljenjem z vorikonazolom in po prekinitvi zdravljenja z njim je priporočljiva prilagoditev odmerka tretinoina.
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifičen zaviralec CYP450 in zvišuje pH v želodcu]</i>	vorikonazol C_{max} ↑ 18 % vorikonazol AUC_{τ} ↑ 23 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Digoksin (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	digoksin C_{max} ↔ digoksin AUC_{τ} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Indinavir (800 mg TID) <i>[inhibitor in substrat CYP3A4]</i>	indinavir C_{max} ↔ indinavir AUC_{τ} ↔ vorikonazol C_{max} ↔ vorikonazol AUC_{τ} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Zdravilo [mehanizem interakcije]	Interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Makrolidni antibiotiki eritromicin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4] azitromicin (500 mg QD)	vorikonazol C_{max} in AUC_{τ} ↔ vorikonazol C_{max} in AUC_{τ} ↔ 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_{τ} ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Kortikosteroidi Prednizolon (enkratni 60 mg odmerek) [substrat CYP3A4]	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) [zvišuje pH v želodcu]	vorikonazol C_{max} in AUC_{τ} ↔	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 škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).
Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Vorikonazol se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če koristi za mater upravičujejo
potencialno nevarnost 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 vorikonazolom,
mora ženska prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale zmanjšane plodnosti pri podganjih samcih in samicah (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 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 2000 preskušancev (vključno s 1603 odraslimi bolniki v terapevtskih preskušanjih) in dodatnih 270 odraslih v preskušanjih profilakse. Gre za heterogeno populacijo, ki zajema bolnike s hematološkimi malignomi, z virusom HIV okužene bolnike s kandidiazno požiralnika in refraktarnimi glivičnimi okužbami, nenevotropične bolnike s kandidemijo ali aspergilozo ter zdrave prostovoljce.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili okvare vida, pireksija, izpuščaji, bruhanje, navzea, diareja, glavobol, periferni edemi, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije, dihalna stiska in bolečine v trebuhu.

Resnost 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 pogostnostmi pojavljanja pri 1 873 odraslih v združenih podatkih iz terapevtskih (1 603) in profilaktičnih študij (270). Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot sledi: 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 preskušancih, ki so prejeli vorikonazol:

Organski sistem	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 $< 1/1\ 000$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		sinusitis	psevdomembranski kolitis		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		ploščatocelični karcinom (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma			

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)
		Bowenovo boleznijo)*,**			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , levkopenija, anemija	odpoved kostnega mozga, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	anafilaktoidna reakcija	
Bolezni endokrinega sistema			adrenalna insuficienca, hipotirodizem	hipertirodizem	
Presnovne in prehranske motnje	periferni edem	hipoglikemija, hipokaliemija, hiponatriemija			
Psihiatrične motnje		depresija, halucinacije, anksioznost, nespečnost, agitacija, stanje zmedenosti			
Bolezni živčevja	glavobol	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertonija ³ , parestezija, somnolenca, omotica	možganski edem, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidne motnje ⁵ , periferna nevropatija, ataksija, hipestezija, disgevizija	hepatična encefalopatija, Guillain-Barrejev sindrom, nistagmus	
Očesne bolezni	okvare vida ⁶	mrežnične krvavitve	obolenje vidnega živca ⁷ , edem papile vidnega živca ⁸ , okulogirna kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnega živca, zamotnitev roženice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			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)
Srčne bolezni		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, podaljšanje intervala QT, supraventrikularna tahikardija	torsades de pointes, popolni atrioventrikularni blok, kračni blok, nodalni ritem	
Žilne bolezni		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna stiska ⁹	akutni sindrom dihalne stiske, pljučni edem			
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea	heilitis, dispepsija, zaprtje, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otekel jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije	ikterus, holestatski ikterus, hepatitis ¹⁰	jetrna odpoved, hepatomegalija, holecistitis, holelitiaza		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	eksfoliativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni izpuščaj, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papulozni izpuščaj, makulozni izpuščaj, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ⁸ , angioedem, aktinična keratoza*, psevdoporfirija, multiformni eritem, psoriza, medikamentozni eksantem	kožni eritematozni lupus*, efelide*, lentigo*

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)
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu	artritis, periostitis*,**		
Bolezni sečil		akutna odpoved ledvic, hematurija	ledvična tubulna nekroza, proteinurija, nefritis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	bolečine v prsnem košu, edem obraza ¹¹ , astenija, mrzlica	reakcija na mestu infundiranja, gripi podobna bolezen		
Preiskave		zvišanje ravni kreatinina v krvi	zvišanje ravni sečnine v krvi, zvišanje 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. real-world data) iz sekundarnih virov podatkov na Švedskem

¹ Vključuje febrilno nevtropenijo in nevtropenijo.

² Vključuje imunsko trombocitopenično purpuro.

³ Vključuje rigidnost tilnika in tetanijo.

⁴ Vključuje hipoksično-ishemično encefalopatijo in presnovno encefalopatijo.

⁵ Vključuje akatizije in parkinsonizem.

⁶ Glejte odstavek "Okvare vida" v poglavju 4.8.

⁷ V obdobju trženja so poročali o dolgotrajnem optičnem nevritisu; glejte poglavje 4.4.

⁸ Glejte poglavje 4.4.

⁹ Vključuje dispnejo in dispnejo med naporom.

¹⁰ Vključuje z zdravili povzročene poškodbe jeter, toksični hepatitis, hepatocelularne poškodbe in hepatotoksičnost.

¹¹ 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, okvaro vida, 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 odmerki vorikonazola. Okvare vida so bile praviloma blage, redko so povzročile prekinitve 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 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 hude 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 (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) (občasno), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (redko), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (redko) in multifornim eritemom (redko) (glejte poglavje 4.4).

Če se bolniku pojavi izpuščaj, ga je treba skrbno spremljati in uporabo vorikonazola prekiniti, če lezije napredujejo. Poročali so o fotosenzitivnostnih 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 ploščatoceličnemu karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma Bowenovo boleznijo); mehanizem ni dokazan (glejte poglavje 4.4).

Testi jetrne funkcije

Celokupna incidenca zvišanja ravni aminotransferaz na > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN] (kar ni nujno pomenilo neželenega učinka) je bila pri preskušancih, ki so prejeli vorikonazol pri terapevtski in profilaktični uporabi v kliničnem programu vorikonazola 18,0 % (319/1 768) pri odraslih in 25,8 % (73/283) pri pediatričnih preskušancih. Nenormalnosti testov jetrne funkcije so lahko povezane z večjimi koncentracijami v plazmi in/ali večjimi odmerki. Večina nenormalnih testov jetrne funkcije se je vrnila na normalno raven med zdravljenjem brez prilagoditve odmerka, ali pa po prilagoditvi odmerka, vključno s prekinitvijo zdravljenja.

Vorikonazol je bil pri bolnikih z drugimi hudimi že obstoječimi boleznimi povezan s hudimi hepatotoksičnimi učinki. Mednje spadajo primeri ikterusa, hepatitisa in jetrne odpovedi s posledično smrtjo (glejte poglavje 4.4).

Z infundiranjem povezane reakcije

Med infundiranjem vorikonazola v intravenski farmacevtski obliki zdravim preskušancem so se pojavile anafilaktoidne reakcije, vključno z zardevanjem, zvišano telesno temperaturo, znojenjem, tahikardijo, tiščanjem v prsnem košu, dispnejo, omedlevico, navzeo, srbenjem 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 homolognih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO, so o trajni prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom zaradi neželenih učinkov poročali pri 39,3 % preskušancev v primerjavi z 39,6 % preskušancev v skupini, ki je prejela itrakonazol. Zaradi jetrnih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, so zdravljenje trajno prekinili pri 50 preskušancih (21,4 %), ki so prejeli vorikonazol, in 18 preskušancih (7,1 %), ki so prejeli itrakonazol.

Pediatrična populacija

Varnost vorikonazola so raziskali pri 288 pediatričnih bolnikih, starih od 2 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 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 zvišanja ravni jetrnih encimov kot neželenem učinku (pogostnost zvišanja 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 eritem) 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 povezava z vorikonazolom ni bila izključena): fotosenzitivnostna kožna reakcija (1), aritmija (1), pankreatitis (1), zvišanje ravni bilirubina v krvi (1), zvišanje 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 kateremkoli 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 hemodializira z očistkom 121 ml/min. Intravenski vehikel, hidroksipropilbetadeks, se hemodializira z očistkom $37,5 \pm 24$ ml/min. V primeru prevelikega odmerjanja lahko hemodializa pomaga pri odstranitvi vorikonazola in hidroksipropilbetadeksa iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, triazol in derivati tetrazola
oznaka ATC: J02AC03

Mehanizem delovanja

Vorikonazol je triazolni antimikotik. Glavni mehanizem delovanja vorikonazola je zavrtje demetilacije 14α -lanosterola, katero posreduje glivični citokrom P450 in ki je ključni korak v glivični biosintezi ergosterola. Kopičenje 14α -metil sterolov korelira s posledično izgubo ergosterola v celični membrani glive in je lahko odgovorno za antimikotično delovanje vorikonazola. Ugotovili so, da je vorikonazol bolj selektiven za glivični citokrom 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 preskušancih v vseh študijah 2 425 ng/ml (interkvartilni obseg od 1 193 do 4 380 ng/ml), mediana največje koncentracije v plazmi pa 3 742 ng/ml (interkvartilni obseg od 2 027 do 6 302 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 pozitivno povezavo med koncentracijo vorikonazola v plazmi ter nenormalnostmi testov jetrne funkcije in motnjami vida. V študijah profilakse prilagajanja 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 omejeno občutljiva za 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 omejenim 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 delnim ali 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. beigelii*.

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 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 višje 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 (različica 10.0; velja od 2020-02-04)

Vrsti <i>Candida</i> in <i>Aspergillus</i>	Mejna vrednost MIK (mg/L)	
	≤S (Občutljivi)	>R (Odporni)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Ni dovolj dokazov	Ni dovolj dokazov
<i>Candida krusei</i>	Ni dovolj dokazov	Ni dovolj dokazov
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Ni dovolj dokazov	Ni dovolj dokazov
Mejne vrednosti za <i>Candido</i> , ki niso povezane z vrsto ³	Ni dovolj dokazov	Ni dovolj dokazov
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Ni dovolj dokazov ⁵	Ni dovolj dokazov ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Ni dovolj dokazov ⁵	Ni dovolj dokazov ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Ni dovolj dokazov ⁵	Ni dovolj dokazov ⁵
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto ⁶	Ni dovolj dokazov	Ni dovolj dokazov

¹ Sevi z vrednostmi MIK nad Občutljivo/Srednjo (S/I) mejno vrednostjo so redki, oziroma o njih še niso poročali. Preverjanja identifikacije in občutljivosti na protiglivično zdravilo pri vsakem takem izolatu je treba ponoviti, če pa je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler so dokazi o kliničnem odzivu za potrjene izolate z MIK nad trenutno mejno vrednostjo odpornosti, je treba o njih poročati kot o odpornih. Klinični odziv 76 % so dosegli pri okužbah, ki so jih povzročile spodaj navedene vrste, če so bile vrednosti MIK nižje ali enake epidemiološkim mejnim vrednostim. Za dovezetne torej veljajo populacije divjega tipa *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* in *C. tropicalis*.

² Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF – Epidemiological Cut-Off Value) pri teh vrstah so v splošnem višje kot pri *C. albicans*.

³ Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto, so določili predvsem na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih podatkov in niso odvisne od porazdelitve MIK pri določeni vrsti *Candida*. Uporabljamo jih samo za organizme, ki nimajo določenih mejnih vrednosti.

⁴ Področje tehnične negotovosti (ATU – Area of Technical Uncertainty) je 2. Poročati kot o R z naslednjo opombo: "Vorikonazol je v nekaterih kliničnih situacijah (oblike neinvazivnih okužb) mogoče uporabiti, če je zagotovljena zadostna izpostavljenost."

⁵ Vrednosti ECOFF pri teh vrstah so v splošnem dvakrat višje kot pri *A. fumigatus*.

⁶ Mejnih vrednosti, ki niso povezane z vrsto, niso določili.

Klinične izkušnje

Uspešen izid je v tem delu opredeljen kot popoln ali delen odziv.

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

Vorikonazol deluje *in vitro* fungicidno proti *Aspergillus spp.* Učinkovitost in korist glede preživetja sta bili za vorikonazol v primerjavi s konvencionalnim amfotericinom B pri primarnem zdravljenju akutne invazivne aspergiloze dokazani v odprti, randomizirani, multicentrični študiji 277 imunsko oslabeledih bolnikov, zdravljenih 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 se lahko nato nadaljuje s peroralno obliko zdravila v odmerku 200 mg vsakih 12 ur. Mediana trajanja zdravljenja z i.v. obliko vorikonazola je bila 10 dni (območje 2 – 85 dni). Po zdravljenju z i.v. obliko vorikonazola je bila mediana trajanja zdravljenja s peroralno obliko zdravila 76 dni (območje 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 pomembno večji kot pri primerjalnem zdravilu. Klinično in statistično pomembna prednost vorikonazola se je izkazala tako pri času do smrti, kot pri času do prekinitve zaradi toksičnosti.

Ta študija je potrdila izsledke zgodnejše, prospektivne študije, v kateri so ugotovili pozitiven izid pri preskušancih z dejavniki tveganja za slabo prognozo, vključno z reakcijo 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, s hematološkimi malignomi, rakom in aidsom.

Kandidemija pri nenevtropeničnih bolnikih

Učinkovitost vorikonazola v primerjavi s shemo amfotericina B, ki mu je sledil flukonazol (shema amfotericin B/flukonazol), je v primarnem zdravljenju kandidemije dokazala odprta primerjalna študija. Študija je zajela 370 nenevtropeničnih bolnikov (starejših od 12 let) s potrjeno kandidemijo; 248 teh bolnikov je dobivalo terapijo z vorikonazolom. Devet preskušancev 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 terapevtskih krakih 15 dni. V primarni analizi je bil uspešen odziv (kot ga je ocenil Odbor za pregled podatkov [OPP], slepljen za proučevano zdravilo) opredeljen kot izginotje/izboljšanje vseh kliničnih znakov in simptomov okužbe ter odstranitev *Candida* iz krvi in okuženih mest v globokih tkivih 12 tednov po koncu terapije (KT). Bolniki, ki niso imeli opravljene ocene 12 tednov po koncu terapije, so bili obravnavani kot neuspeh. V tej analizi so uspešen odziv ugotovili pri 41 % bolnikov v obeh terapevtskih krakih.

V sekundarni analizi, ki je uporabljala oceno OPP na najpoznejši ocenljivi časovni točki (konec terapije ali 2, 6 ali 12 tednov po koncu terapije), je bil delež uspešnega odziva z vorikonazolom 65 %, s shemo amfotericin B/flukonazol pa 71 %.

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

<i>časovna točka</i>	<i>Vorikonazol</i> (n = 248)	<i>amfotericin B</i> → <i>flukonazol</i> (n = 122)
KT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 tedna po KT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 tednov po KT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tednov po KT	104 (42 %)	51 (42 %)

Hude refraktarne okužbe s *Candido*

Študija je zajela 55 bolnikov s hudimi refraktarnimi sistemskimi okužbami s *Candido* (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 omejeni 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 fuzaridiodo 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 nanj neodzivna.

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 homolognih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO. Uspešnost je bila opredeljena kot zmožnost nadaljevanja profilakse s preiskovanim zdravilom 100 dni po HSCT (brez prekinitve > 14 dni) in preživetje 180 dni po HSCT brez dokazane ali verjetne IGO. Spremenjena skupina bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (modified intent-to-treat – MITT), je vključevala 465 prejemnikov homolognih 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 preskušancev 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:

Končni cilji/Opazovani dogodki v študiji	Vorikonazol n = 224	Itrakonazol n = 241	Razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)	Vrednost p
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 cilji v študiji

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

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

AML

Opazovani dogodki v študiji/končni cilj študije	Vorikonazol (n = 98)	Itrakonazol (n = 109)	Razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)
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 cilj študije

** Pri 5 % meji so pokazali neinferiornost

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

Mieloablativni režim

Opazovani dogodki v študiji/ končni cilj študije	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 cilj v študiji

** Pri 5 % meji so pokazali 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 homolognih HSCT s predhodno dokazano ali verjetno IGO, so vorikonazol raziskovali kot sekundarno profilakso. Primarni opazovani dogodek je bila stopnja pogostnosti 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 dneva.

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. Po 180 dneh je bila stopnja preživetja 80,0 % (32/40), po 1 letu pa 70,0 % (28/40).

Trajanje zdravljenja

V kliničnih preskušanjih je 705 bolnikov dobivalo vorikonazol več kot 12 tednov, 164 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 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 po 6 tednih 64,3 % (9/14), stopnja globalnega odziva za bolnike, stare od 2 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 skupino, staro od 2 do < 12 let, in 62,5 % (5/8) za skupino, staro od 12 do < 18 let.

Klinične študije, ki so preučevale interval QTc

S placebo nadzorovana, randomizirana, navzkrižna študija z enkratnim odmerkom, ki je ocenjevala vpliv na interval QTc, je bila izvedena s tremi peroralnimi odmerki vorikonazola in ketokonazola pri zdravih prostovoljcih. Placebu prirejeno povprečno največje podaljšanje QTc, glede na izhodišče po 800, 1 200 in 1 600 mg vorikonazola, je bilo 5,1; 4,8 in 8,2 milisekunde ter 7,0 milisekund po 800 mg ketokonazola. Pri nobenem izmed preskušancev v vseh skupinah ni prišlo do podaljšanja QTc za ≥ 60 milisekund od izhodišča. Pri nobenem izmed preskušancev interval ni presegel potencialno klinično pomembnega praga 500 milisekund.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične značilnosti

Farmakokinetika vorikonazola je bila opredeljena pri zdravih preskušancih, posebnih populacijah in bolnikih. Med 14-dnevno peroralno uporabo 200 mg ali 300 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ogroženih z 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 preskušancih.

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 i.v. 3 mg/kg. 300 mg vzdrževalni odmerek (ali 150 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg) povzroči izpostavljenost, podobno i.v. 4 mg/kg. Če se uporabi priporočeno intravensko ali peroralno polnilno odmerjanje, je v prvih 24 urah odmerjanja dosežena plazemska koncentracija, ki je blizu stanja dinamičnega ravnovesja. Brez polnilnega odmerka se med večkratnim odmerjanjem dvakrat na dan pojavi kopičenje; pri večini preskušancev je koncentracija vorikonazola v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do 6. dne.

Dolgoročna varnost hidroksipropilbetadeksa pri ljudeh je 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 %. Če 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 znatno 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 zmanjšano presnovo. Med belci in črnici je prevalenca oseb z zmanjšano presnovo 3 – 5 %. Študije pri zdravih preskušancih bele rase in preskušancih z Japonske so pokazale, da je izpostavljenost vorikonazolu (AUC_T) pri osebah z zmanjšano presnovo v povprečju 4-krat večja kot

pri primerljivih homozigotnih osebah z izrazito presnovo. Pri heterozigotnih osebah z izrazito presnovo je izpostavljenost vorikonazolu v povprečju 2-krat večja kot pri homozigotnih osebah z izrazito presnovo.

Glavni presnovek vorikonazola je N-oksid; na njegov račun gre 72 % radioaktivno označenih presnovkov, ki krožijo v plazmi. Ta presnovek deluje minimalno antimikotično in ne prispeva k celokupni učinkovitosti vorikonazola.

Izločanje

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

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 v posebnih skupinah bolnikov

Spol

V študiji večkratnih peroralnih odmerkov je bila pri zdravih mladih ženskah C_{max} 83 % višja, AUC_{τ} pa 113 % višja kot pri zdravih mladih moških (18 – 45 let). V isti študiji niso ugotovili pomembnih razlik C_{max} in AUC_{τ} med zdravimi starejšimi moški in zdravimi starejšimi ženskami (≥ 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 (≥ 65 let) 61 % višja, AUC_{τ} pa 86 % višja kot pri zdravih mladih moških (18 – 45 let). Med zdravimi starejšimi ženskami (≥ 65 let) in zdravimi mladimi ženskami (18 – 45 let) niso ugotovili pomembnih razlik v C_{max} in AUC_{τ} .

V terapevtskih študijah odmerjanja niso prilagajali glede na starost. Opažali so razmerje 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 oslabilih pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, ter 26 imunsko oslabilih mladostnikih, starih od 12 do < 17 let. V treh pediatričnih farmakokinetičnih študijah so ovrednotili uporabo večkratnih intravenskih odmerkov po 3 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg 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 obliki tablet dvakrat na dan. Pri pediatričnih preskušancih so v primerjavi z odraslimi opazili večjo variabilnost med posamezniki.

Primerjava podatkov populacijske farmakokinetike pediatrične in odrasle populacije kaže, da je bila pričakovana celokupna izpostavljenost (AUC_{τ}) pri otrocih po uporabi 9 mg/kg intravenskega polnilnega odmerka primerljiva s tisto pri odraslih po uporabi 6 mg/kg intravenskega polnilnega odmerka. Pričakovane 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. Pričakovana 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 povzroči 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 omejena 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 mladih mladostnikih z majhno telesno maso opazili nižje izpostavljenosti vorikonazolu v primerjavi z odraslimi. Mogoče je, da je presnova vorikonazola pri teh preskušancih bolj podobna presnovi pri otrocih kakor tisti pri mladostnikih/odraslih. Na osnovi populacijske farmakokinetične analize morajo mladostniki, stari od 12 do 14 let, s telesno maso manj kot 50 kg, prejemati odmerke za otroke (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima farmakokinetični profil hidroksipropilbetadeksa, sestavine vorikonazola v intravenski obliki, kratek razpolovni čas 1 do 2 uri in ne kaže kopičenja po zaporednih dnevni odmerkih. Pri zdravih osebah in bolnikih z blago do hudo ledvično insuficienco se večina (> 85 %) 8 g odmerka hidroksipropilbetadeksa izloči z urinom. Pri osebah z blago, zmerno in hudo ledvično okvaro so se vrednosti razpolovnega časa v primerjavi z normalnimi vrednostmi povečale za približno dva-, štiri- oziroma šestkrat. Pri teh bolnikih se lahko pri zaporednih infuzijah hidroksipropilbetadex kopiči, dokler se ne doseže ustaljeno stanje. Hidroksipropilbetadeks se odstranjuje s hemodializoz očiščkom $37,5 \pm 24$ ml/min.

Jetrna okvara

Po enkratnem peroralnem odmerku (200 mg) je bila AUC pri preskušancih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B) 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_{τ} pri preskušancih z zmerno cirozo jeter (Child-Pugh B), ki so dobivali vzdrževalni odmerek 100 mg dvakrat na dan, podobna kot pri preskušancih 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 odmerkih vorikonazola so pokazale, da so tarčni organ jetra. Hepatotoksični 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 karcinogenega potenciala niso kazale posebnega tveganja za človeka.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja je bilo dokazano, da je vorikonazol ob sistemski izpostavljenosti, kakršna je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, pri podganah teratogen in pri kuncih embriotoksičen. V študijah pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je vorikonazol ob izpostavljenosti, manjši kot je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, podaljšal gestacijo in kotenje ter povzročil distocijo s posledično maternalno umrljivostjo in zmanjšanim perinatalnim preživetjem mladičev. Učinki na kotenje se verjetno posredujejo z za živalsko vrsto specifičnimi mehanizmi, ki obsegajo zmanjšanje koncentracije estradiola in se skladajo z mehanizmi,

ugotovljenimi pri drugih azolnih antimikotikih. Uporaba vorikonazola pri izpostavljenosti, podobni tisti, ki je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, ni povzročila okvare plodnosti pri podganjih samcih in samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilbetadeks
natrijev klorid
klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Vorikonazol hameln se ne sme infundirati v isto linijo ali kanilo sočasno z drugimi intravenskimi pripravki. Vrečo je treba pregledati, da se zagotovi, da ni poškodovana. Ko je infuzija zdravila Vorikonazol hameln 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 hipokalcemija, morajo biti korigirane pred začetkom zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zdravila Vorikonazol hameln se ne sme dajati sočasno s katerikoli krvnim pripravkom ali s katerokoli kratkotrajno infuzijo koncentriranih raztopin elektrolitov, tudi če infuziji potekata po dveh ločenih linijah.

Popolna parenteralna prehrana: Med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol hameln *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 hameln. Zdravila Vorikonazol hameln 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

Neodprta viala: 3 leta

Rekonstituirano in razredčeno zdravilo:

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila sta dokazani za 72 ur pri temperaturi 25 °C in pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Shranjevanje običajno ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen če se rekonstitucija/redčenje izvaja v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

Po rekonstituciji je treba zdravilo Vorikonazol hameln pred uporabo razredčiti z združljivo infuzijsko raztopino.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

25 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I s sivim zamaškom iz klorobutilne gume tipa I in aluminijasto zaporko s plastičnim rdečim flip-off pečatom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Prašek se rekonstituira ali z 19 ml vode za injekcije ali pa z 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje, tako da nastane 20 ml ekstraktibilnega volumna bistrega koncentrata, ki vsebuje 10 mg/ml vorikonazola. Zavrzite vialo zdravila Vorikonazol hameln, če vakuum ne vsrka raztopine v vialo. Priporočljiva je uporaba standardne 20-ml (neavtomatične) brizge, da se zagotovi aplikacija natančne količine (19,0 ml) vode za injekcije ali (9 mg/ml [0,9 %]) natrijevega klorida za infundiranje. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo; morebitno neuporabljen raztopino je treba zavreči. Uporabiti se sme samo bistro raztopino brez delcev.

Za aplikacijo se potrebni volumen rekonstituiranega koncentrata doda priporočeni združljivi raztopini za infundiranje (navedene so v preglednici spodaj), da nastane končna raztopina vorikonazola, ki vsebuje 0,5 – 5 mg/ml.

Potrebni volumni koncentrata zdravila Vorikonazol hameln s koncentracijo 10 mg/ml koncentrata

telesna masa (kg)	Volumen koncentrata zdravila Vorikonazol hameln koncentrata (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:

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

Hartmannovo raztopino za intravensko infundiranje

50 mg/ml (5 %) glukozo in raztopino Ringerjevega laktata za intravensko infundiranje

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

50 mg/ml (5 %) glukozo za intravensko infundiranje

50 mg/ml (5 %) glukozo v 20 mEq raztopini kalijevega klorida za intravensko infundiranje

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

50 mg/ml (5 %) glukozo in 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje

Združljivost vorikonazola z drugimi raztopinami za redčenje razen tistimi, navedenimi zgoraj oz. v poglavju 6.2, ni znana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh

Inselstrasse 1

317 87 Hameln

Nemčija

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

H/23/03033/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 3. 2024