



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Voramol<sup>®</sup>, prašak za rastvor za infuziju, 200 mg**  
*Pakovanje: bočica staklena, 1 x 200mg*

Proizvođač: **ALVOGEN PHARMA D.O.O.**  
Adresa: **Pašnjačka bb, Barice, Plandište, Republika Srbija**  
Podnosilac zahteva: **ALVOGEN PHARMA D.O.O.**  
Adresa: **Pašnjačka bb, Barice, Plandište**

## 1. IME LEKA

**Voramol<sup>®</sup>, 200 mg, prašak za rastvor za infuziju**  
INN: vorikonazol

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Jedna mililitar rastvora posle rekonstitucije sadrži 10 mg vorikonazola (ukupna zapremina rastvora u bočici nakon rekonstitucije je 20 mL).

Nakon rekonstitucije potrebno je dalje razblaženje pre primene.

### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži 88,74 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.  
Beo do skoro beo lificirani prašak.  
pH: 5.0 - 7.0  
Osmolalitet: 530 mOsm/kg  $\pm$  10%

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Vorikonazol, derivat triazola, je antimikotik širokog spektra indikovano za primenu kod odraslih i dece uzrasta 2 godine i starije za:

- Terapiju invazivne asperigiloze.
- Terapiju kandidemije kod pacijenata bez neutropenije.
- Terapiju flukonazol-rezistentnih, teških, invazivnih *Candida* infekcija (uključujući i *C. krusei*).
- Terapiju teških gljivičnih infekcija izazvanih sa *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Lek Voramol treba primenjivati primarno kod pacijenata sa progresivnim gljivičnim infekcijama koje mogu da ugroze život.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija kod visokorizičnih primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija (eng. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezemija i hipokalcemija treba pratiti i korigovati, ako je potrebno, pre i tokom primene vorikonazola (*videti odeljak 4.4*).

Preporučuje se da se Voramol primenjuje maksimalnom brzinom od 3 mg/kg na sat, tokom 1 do 3 sata.

Lek Voramol je takođe dostupan kao film tablete od 50mg i 200mg.

### Terapija

#### *Odrasli*

Terapija se mora započeti posebnim udarnim dozama i kod intravenske i kod oralne primene leka vorikonazola, da bi se već prvog dana postigle koncentracije u plazmi slične onima u ravnotežnom stanju. Zbog visoke bioraspoloživosti nakon oralne primene (96%; *videti odeljak 5.2*), prelazak sa intravenske na oralnu primenu je moguć, ukoliko je klinički indikovano.

Detaljnije preporuke za doziranje date su u sledećoj tabeli:

	Intravenska primena	Oralna primena	
		Pacijenti telesne mase $\geq 40$ kg*	Pacijenti telesne mase $< 40$ kg*
<b>Udarne doze (u prvih 24 sata)</b>	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
<b>Doza održavanja (posle prvih 24 sata)</b>	4 mg/kg dva puta dnevno	200 mg dva puta dnevno	100 mg dva puta dnevno

\*Ovo se odnosi i na pacijente uzrasta 15 godina i starije

### Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što je kraće moguće, u zavisnosti od kliničkog i mikološkog odgovora pacijenta. Dugotrajna izloženost vorikonazolu, duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa koristi i rizika (*videti odeljke 4.4 i 5.1*). Klinički podaci za dokazivanje bezbednosti intravenske primene hidroksipropilbetadeksa pri dugotrajnoj izloženosti su ograničeni (*videti odeljak 5.2*).

### Prilagođavanje doze (odrasli)

Ukoliko pacijent ne podnosi intravensku primenu doze od 4 mg/kg dva puta dnevno, treba smanjiti dozu na 3 mg/kg dva puta dnevno.

U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora na terapiju, doza održavanja se može povećati na 300 mg dva puta dnevno, kod oralne primene. Kod pacijenata koji imaju manje od 40 kg oralna doza može da se poveća na 150 mg dva puta dnevno

Ukoliko pacijent loše podnosi visoke doze, smanjiti oralnu dozu održavanja za 50 mg postepeno do 200 mg dva puta dnevno (ili 100 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji imaju manje od 40 kg).

U slučaju primene leka kao profilakse, pogledati tekst u nastavku.

*Deca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti sa malom telesnom masom (12 do 14 godina i < 50 kg)*  
Vorikonazol kod mlađih adolescenata treba dozirati kao kod dece, jer je metabolizam vorikonazola kod njih sličniji metabolizmu kod dece nego kod odraslih.

Preporuke za doziranje su sledeće:

	<b>Intravenska primena</b>	<b>Oralna primena</b>
<b>Udarne doze (u prvih 24 sata)</b>	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
<b>Doza održavanja (posle prvih 24 sata)</b>	8 mg/kg dva puta dnevno	9 mg/kg dva puta dnevno (maksimalna doza je 350 mg dva puta dnevno)

*Napomena:* Zasnovano na populacionoj farmakokinetičkoj analizi podataka dobijenih na 112 imunokompromitovanih pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitovanih adolescenata uzrasta od 12 do < 17 godina.

Preporuka je da se terapija započne intravenskom infuzijom, a oralnu primenu vorikonazola treba razmotriti samo kada se postigne značajno kliničko poboljšanje. Treba imati u vidu da će se sa intravenskom dozom od 8 mg/kg dobiti približno 2 puta veća izloženost vorikonazolu u odnosu na onu koja se postiže sa oralnom dozom od 9 mg/kg.

*Ostali adolescenti (12 do 14 godina i  $\geq$  50 kg; 15 do 17 godina, bez obzira na telesnu masu)*  
Vorikonazol treba dozirati kao kod odraslih.

*Prilagođavanje doze (Deca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti sa malom telesnom masom (12 do 14 godina i < 50 kg)*

Ukoliko pacijent ne postiže zadovoljavajući odgovor na lečenje, intravenska doza se može postepeno povećati za 1 mg/kg. Ukoliko pacijent ne podnosi lečenje, snižavati postepeno intravensku dozu za 1 mg/kg.

Primena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do < 12 godina sa insuficijencijom jetre ili bubrega nije ispitivana (*videti odeljke 4.8 i 5.2*).

#### Profilaksa kod odraslih i dece

Profilaksu je potrebno započeti na dan transplantacije i može da se primenjuje najduže 100 dana. Profilaksa treba da bude što je kraće moguća, u zavisnosti od rizika od razvoja invazivne gljivične infekcije (eng. *invasive fungal infection*, IFI) definisane neutropenijom ili imunosupresijom. Primena se može nastaviti najduže 180 dana nakon transplantacije u slučaju kontinuirane imunosupresije ili reakcija organizma na graft (eng. *graft versus host disease*, GvHD) (*videti odeljak 5.1*).

#### Doziranje

Preporučeni režim doziranja u profilaksi je isti kao i za lečenje u odgovarajućim starosnim grupama. Videti tabele za preporučeno doziranje u tekstu iznad.

### Trajanje profilakse

Bezbednost i efikasnost primene vorikonazola u periodu dužem od 180 dana nije adekvatno ispitana u kliničkim ispitivanjima.

Primena vorikonazola u profilaksi u periodu dužem od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa korist/rizik (videti odeljke 4.4 i 5.1). Klinički podaci za dokazivanje bezbednosti intravenske primene hidroksipropilbetadeksa pri dugotrajnoj izloženosti su ograničeni (videti odeljak 5.2).

Sledeća uputstva se odnose na terapiju i na profilaksu

### Prilagođavanje doze

Za primenu u profilaksi, ne preporučuje se prilagođavanje doze u slučaju izostanka efikasnosti ili neželjenih događaja povezanih sa lečenjem. U slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem, treba razmotriti prekid terapije vorikonazolom i primenu drugog antimikotika (videti odeljke 4.4 i 4.8).

### Prilagođavanje doze u slučaju istovremene primene

Rifabutin ili fenitoin mogu biti primenjeni u isto vreme sa vorikonazolom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski, dva puta dnevno, videti odeljke 4.4 i 4.5.

Efavirenz se može primeniti u isto vreme sa vorikonazolom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza smanji za 50%, tj. na 300 mg jednom dnevno. Kada se lečenje vorikonazolom prekine, treba ponovo uspostaviti početnu dozu efavirenza (videti odeljke 4.4. i 4.5).

### Primena kod starijih pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

### Pacijenati sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min), dolazi do akumulacije vehikuluma iz intravenske formulacije, hidroksipropilbetadeksa. Ovim pacijentima treba primeniti oralnu formulaciju vorikonazola, osim ukoliko se nakon procene koristi i rizika ne utvrdi da je opravdano primeniti intravensku formulaciju. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti nivoe kreatinina u serumu, i ukoliko dođe do njegovog porasta, treba razmotriti prelazak na oralni oblik vorikonazola (videti odeljak 5.2). Primena kod pacijenata koji nisu na hemodijalizi se ne preporučuje.

Vorikonazol podleže hemodijalizi sa klirensom od 121 mL/min. Četvoročasovnom hemodijalizom se ne uklanja dovoljna količina vorikonazola koja bi opravdala prilagođavanje doze.

Intravenski vehikulum, hidroksipropilbetadeks, podleže hemodijalizi sa klirensom od  $37,5 \pm 24$  mL/min.

### Pacijenati sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh* klase *A* i *B*) preporučuje se primena standardnih udarnih doza vorikonazola, ali doze održavanja treba da budu upola manje za ovu populaciju pacijenata (videti odeljak 5.2).

Vorikonazol nije ispitivan kod pacijenata sa teškom hroničnom cirozom jetre (*Child-Pugh* klasa *C*).

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene vorikonazola kod pacijenata sa izmenjenim vrednostima funkcionalnih testova jetre (aspartat-transaminaza [AST], alanin-transaminaza [ALT], alkalna fosfataza [ALP] ili ukupni bilirubin > 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti).

Primena vorikonazola je bila udružena sa porastom vrednosti funkcionalnih testova jetre i kliničkim znacima oštećenja jetre, kao što je žutica, tako da se ovaj lek kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre sme primenjivati samo u slučaju da se proceni da će korist za pacijenta biti veća od potencijalnog rizika. Pacijenti sa teškim oštećenjem jetre moraju biti pažljivo praćeni zbog toksičnosti leka (*videti odeljak 4.8*).

#### Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene vorikonazola nije ustanovljena kod dece mlađe od 2 godine. Trenutno dostupni podaci opisani su u *odeljcima 4.8 i 5.1*, ali se preporuke o doziranju ne mogu dati.

Klinički podaci za dokazivanje bezbednosti intravenske primene hidroksipropilbetadeksa kod pedijatrijske populacije su ograničeni.

#### Način primene

Lek Voramol se mora rekonstituisati i razblažiti (*videti odeljak 6.6*) pre primene u vidu intravenske infuzije. Lek nije namenjen za primenu u obliku bolus injekcije.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u *odeljku 6.1*.

Istovremena primena sa CYP3A4 supstratima, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimoziidom ili hinidinom, jer porast koncentracije ovih lekova u plazmi može da dovede do produženja QTc interval i retko do pojave *torsades de pointes* (*videti odeljak 4.5*).

Istovremena primena sa rifampicinom, karbamazepinom i fenobarbitalom jer ovi lekovi verovatno dovode do značajnog smanjenja koncentracije vorikonazola u plazmi (*videti odeljak 4.5*).

Istovremena primena standardnih doza vorikonazola sa dozama efavirenza od 400 mg jednom dnevno ili većim je kontraindikovana, zato što efavirenz u ovim dozama značajno smanjuje koncentracije vorikonazola u plazmi kod zdravih dobrovoljaca. Takođe, vorikonazol značajno povećava koncentracije efavirenza u plazmi (*videti odeljak 4.5*; za manje doze *videti odeljak 4.4*).

Istovremena primena sa velikim dozama ritonavira (400 mg i više dva puta na dan), zato što ritonavir u ovoj dozi značajno smanjuje koncentracije vorikonazola u plazmi kod zdravih dobrovoljaca (*videti odeljak 4.5*; za manje doze *videti odeljak 4.4*).

Istovremena primena sa ergot alkaloidima (ergotamin, dihidroergotamin), koji su CYP3A4 supstrati, jer povećanje koncentracije ovih lekova u plazmi može prouzrokovati ergotizam (*videti odeljak 4.5*).

Istovremena primena sa sirolimusom, jer vorikonazol verovatno dovodi do značajnog povećanja koncentracija sirolimusa u plazmi (*videti odeljak 4.5*).

Istovremena primena sa kantarionom (*videti odeljak 4.5*).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Preosetljivost

Potreban je oprez kada se Voramol propisuje pacijentima koji su preosetljivi na druge azole (*videti odeljak 4.8*).

##### Trajanje terapije

Lečenje intravenskim oblikom leka ne treba da traje duže od 6 meseci (*videti odeljak 5.3*).

##### Kardiovaskularne reakcije

Primena vorikonazola je udružena sa produženjem QTc intervala. Postoje retki slučajevi pojave “*torsades de pointes*” kod pacijenata koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i faktore rizika, kao što su prethodna kardiotoksična hemioterapija, kardiomiopatija, hipokalemija i istovremena primena lekova koji su mogli doprineti pojavi ovog poremećaja. Vorikonazol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju potencijalna proaritmjska stanja, kao što su:

- Kongenitalni ili stečeni produženi QTc interval.
- Kardiomiopatija, a posebno ako je prisutna srčana insuficijencija.
- Sinusna bradikardija.
- Postojeće simptomatske aritmije.
- Istovremena primena lekova za koje se zna da produžavaju QTc interval. Elektrolitne poremećaje, kao što su hipokalemija, hipomagnezemija i hipokalcemija treba pratiti i korigovati, ukoliko je potrebno, pre početka i za vreme terapije vorikonazolom (*videti odeljak 4.2*). U ispitivanju sprovedenom kod zdravih dobrovoljaca ispitivao se efekat na QTc interval uz primenu pojedinačnih doza i do 4 puta većih od uobičajene dnevne doze. Ni kod jednog ispitanika nije primećeno produženje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granice od 500 milisekundi (*videti odeljak 5.1*).

##### Reakcije povezane sa primenom infuzije

U toku intravenske primene vorikonazola, primećene su reakcije povezane sa primenom infuzije, pretežno napadi crvenila praćeni osećajem vrućine i mučnina. Zavisno od težine simptoma, treba razmotriti prekid terapije (*videti odeljak 4.8*).

##### Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima, zabeleženi su povremeni slučajevi teških hepatičnih reakcija za vreme terapije vorikonazolom (uključujući klinički hepatitis, holestazu i fulminantnu insuficijenciju jetre, uključujući i smrtne ishode). Primećeno je da su se slučajevi hepatotoksičnih reakcija uglavnom javljali kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima (uglavnom hematološki malignitet). Prolazne hepatične reakcije, uključujući hepatitis i žuticu, javljale su se kod pacijenata bez drugih poznatih faktora rizika. Oštećenje funkcije jetre je obično bilo reverzibilno nakon prekida terapije (*videti odeljak 4.8*).

##### Praćenje funkcije jetre

Pacijenti koji primaju lek Voramol moraju se pažljivo pratiti zbog rizika od hepatotoksičnosti. Kliničko praćenje treba da obuhvata laboratorijsku procenu funkcije jetre (posebno AST i ALT) na početku lečenja lekom Voramol i najmanje jednom nedeljno u toku prvog meseca lečenja. Trajanje terapije treba da bude najkraće moguće; međutim, ukoliko se nakon procene odnosa korist/rizik lečenje ipak nastavi (*videti odeljak 4.2*), učestalost praćenja se može smanjiti na jednom mesečno ukoliko nije bilo promene u funkcionalnim testovima jetre.

---

Ukoliko dođe do značajnog porasta testova funkcije jetre, treba prekinuti terapiju lekom Voramol, osim ukoliko medicinska procena rizika i koristi lečenja za pacijenta opravda nastavak terapije.

Praćenje funkcije jetre treba sprovoditi i kod dece i odraslih.

#### Neželjene reakcije vezane za vid

Postoje izveštaji o produženim neželjenim reakcijama vezanim za čulo vida, uključujući zamućen vid, optički neuritis i edem papile (*videti odeljak 4.8*).

#### Neželjene reakcije na bubrege

Akutna bubrežna insuficijencija je zapažena kod pacijenata sa teškim oboljenjima koji su primali vorikonazol. Pacijenti koji primaju vorikonazol često istovremeno primaju nefrotoksične lekove i imaju druga pridružena stanja koja mogu da rezultiraju smanjenjem bubrežne funkcije (*videti odeljak 4.8*).

#### Praćenje bubrežne funkcije

Pacijente treba pratiti kako bi se uočila pojava izmenjene bubrežne funkcije. To uključuje laboratorijska ispitivanja, a naročito određivanje vrednosti kreatinina u serumu.

#### Praćenje funkcije pankreasa

Pacijente, posebno decu, koji imaju faktore rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna hemioterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija [HSCT]) treba intenzivno pratiti za vreme terapije lekom Voramol. U ovim kliničkim situacijama može se razmotriti praćenje vrednosti amilaze ili lipaze u serumu.

#### Neželjene reakcije na kožu

U retkim slučajevima, kod pacijenata je za vreme primene vorikonazola dolazilo do pojave ekfolijativnih reakcija kože, kao što je *Stevens-Johnson-ov* sindrom. U slučaju pojave osipa pacijente treba pažljivo pratiti i ukoliko dođe do progresije lezija, terapiju lekom Voramol treba prekinuti.

Pored toga, vorikonazol se povezuje sa pojavom fototoksičnosti i pseudoporfirije. Preporučuje se da svi pacijenti, uključujući decu, izbegavaju direktno izlaganje sunčevim zracima u toku terapije lekom Voramol, i da sprovedu mere prevencije poput zaštitne odeće i sredstva za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom (SPF).

#### Dugotrajna terapija

Dugotrajna primena (lečenje ili profilaksa) duža od 180 dana (6 meseci), zahteva pažljivu procenu odnosa korist/rizik i iz tog razloga lekari treba da razmotre potrebu da se izloženost leku Voramol ograniči (*videti odeljke 4.2 i 5.1*). Prijavljeni su sledeći teški neželjeni događaji u vezi sa dugotrajnom primenom vorikonazola:

- Karcinom skvamoznih ćelija kože (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC) je prijavljen kod pacijenata, od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ukoliko dođe do pojave fototoksične reakcije, treba tražiti savet multidisciplinarnog tima i uputiti pacijenta dermatologu. Treba razmotriti prekid terapije lekom Voramol i primenu alternativnog antimikotika. Dermatološku procenu treba sprovoditi sistemski i redovno, kad god se nastavlja sa primenom leka Voramol uprkos pojavi lezija povezanih sa fototoksičnošću, da bi se obezbedila rana detekcija i terapija premalignih lezija. U



slučaju otkrivanja premalignih kožnih lezija ili karcinoma svamoznih ćelija, treba prekinuti primenu leka Voramol.

- Neinfektivni periostitis sa povišenim vrednostima fluorida i alkalne fosfataze je prijavljen kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija. Ukoliko se kod pacijenata javi bol u kostima i radiološki nalazi upućuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog savetovanja, treba razmotriti prekid terapije lekom Voramol.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene ovog leka kod pedijatrijskih ispitanika mladih od 2 godine nije utvrđena (*videti odeljke 4.8 i 5.1*). Vorikonazol je indikovao kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 godine ili starijih. Funkciju jetre treba pratiti i kod dece i kod odraslih. Oralna bioraspodivnost vorikonazola može biti ograničena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 12 godina sa malapsorpcionim sindromom i veoma malom telesnom masom za njihov uzrast. U tom slučaju, preporučuje se intravenska primena vorikonazola.

Učestalost fototoksičnih reakcija je veća kod pedijatrijske populacije. Budući da je prijavljen razvoj SCC-a, potrebne su rigorozne mere u pogledu fotozaštite kod ove populacije pacijenata. Kod dece sa promenama fotostarenja na koži, kao što su lentigo ili pege, preporučuje se izbegavanje izlaganja suncu i dermatološko praćenje, čak i nakon prekida terapije.

#### Profilaksa

U slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem (hepatotoksičnost, teške kožne reakcije, uključujući fototoksičnost i SCC, teški ili produženi poremećaj vida i periostitis), mora se razmotriti prekid terapije lekom Voramol i primena alternativnih antimikotika.

#### Fenitoin (CYP2C9 supstrat i snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina kada se fenitoin istovremeno primenjuje sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina, osim u slučaju kada korist prevazilazi rizik (*videti odeljak 4.5*).

#### Efavirenz (CYP450 induktor, CYP3A4 inhibitor i supstrat)

Kada se vorikonazol primenjuje istovremeno sa efavirenzom, dozu vorikonazola treba povećati na 400 mg svakih 12 sati, a dozu efavirenza treba smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (*videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5*).

#### Rifabutin (snažan CYP450 induktor)

Pažljivo praćenje kompletne krvne slike i neželjenih reakcija rifabutina (npr. uveitis) se preporučuje ukoliko se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i rifabutina, osim u slučaju kada korist prevazilazi rizik (*videti odeljak 4.5*).

#### Ritonavir (snažan CYP450 induktor, CYP3A4 inhibitor i supstrat)

Istovremenu primenu vorikonazola sa malim dozama ritonavira (100 mg dva puta dnevno) treba izbegavati, osim kada procena odnosa korist/rizik za pacijenta opravdava primenu vorikonazola (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

#### Everolimus (CYP3A4 supstat, P-gp supstrat)

Istovremena primena vorikonazola i everolimusa se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno poveća koncentracije everolimusa. Za sada nema dovoljno podataka koji bi omogućili davanje preporuka za primenu u ovoj situaciji (*videti odeljak 4.5*).

#### Metadon (CYP3A4 supstrat)

Kada se metadon primenjuje istovremeno sa vorikonazolom, preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti izazvanih metadonom, uključujući i produženje QTc intervala, zbog povećane koncentracije metadona. Možda će biti potrebno smanjenje doze metadona (*videti odeljak 4.5*).

#### Opijati kratkog delovanja (CYP3A4 supstrati)

Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog delovanja slične strukture kao alfentanil i koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil) pri istovremenoj primeni sa vorikonazolom (*videti odeljak 4.5*). Pošto se poluvreme eliminacije alfentanila produžava četiri puta kada se alfentanil primenjuje istovremeno sa vorikonazolom i, s obzirom da je jedna nezavisna objavljena studija pokazala da istovremena primena vorikonazola sa fentanilom dovodi do povećanja prosečne vrednosti  $PIK_{0-\infty}$  fentanila, može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa opijatima (uključujući praćenje respiratorne funkcije u dužem periodu).

#### Opijati dugog delovanja (CYP3A4 supstrati)

Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog delovanja koji se metabolišu putem CYP3A4 (npr. hidrokodon) kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa vorikonazolom. Može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa opijatima (*videti odeljak 4.5*).

#### Flukonazol (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor)

Istovremena oralna primena vorikonazola i flukonazola imala je za posledicu značajno povećanje  $C_{max}$  i  $PIK_{\tau}$  vorikonazola kod zdravih ispitanika. Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ako se vorikonazol primenjuje posle flukonazola (*videti odeljak 4.5*).

#### Sadržaj natrijuma:

Svaka bočica leka Voramol sadrži 88,74 mg natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Vorikonazol se metaboliše putem citohrom P450 izoenzima CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 i inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu da povećaju, a njihovi induktori smanje koncentracije vorikonazola u plazmi, a vorikonazol ima potencijal da poveća koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP450 izoenzima.

Ako nije navedeno drugačije, ispitivanja interakcija lekova su sprovedena na zdravim odraslim ispitanicima muškog pola koji su oralno primali 200 mg vorikonazola, dva puta dnevno pri ponovljenom doziranju do postizanja stanja ravnoteže. Ovi rezultati su značajni i za druge populacije i načine primene.

Vorikonazol se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove za koje se zna da produžavaju QTc interval. Kako vorikonazol može da poveća koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu preko CYP3A4 izoenzima (neki antihistaminici, hinidin, cisaprid, pimozyd) njihova istovremena primena je kontraindikovana (*videti tekst u nastavku i odeljak 4.3*).

### Tabela interakcija

Interakcije vorikonazola sa drugim lekovima prikazane su u sledećoj tabeli. Smer strelice za svaki farmakokinetički parametar se zasniva na 90%-tnom intervalu poverenja geometrijske srednje vrednosti, gde je ( $\leftrightarrow$ ) u okviru, ( $\downarrow$ ) ispod ili ( $\uparrow$ ) iznad raspona od 80-125%. Zvezdica (\*) ukazuje na uzajamnu interakciju.  $PIK_{\tau}$  predstavlja površinu ispod krive u okviru doznog intervala,  $PIK_t$  površinu ispod krive od nultog trenutka do trenutka detekcije i  $PIK_{0-\infty}$  površinu ispod krive od nultog trenutka do beskonačnosti.

Interakcije su u tabeli prikazane sledećim redosledom: kontraindikacije, interakcije koje zahtevaju prilagodavanje doze i pažljivo kliničko i/ili biološko praćenje i na kraju slučajevi kod kojih nema značajne farmakokinetičke interakcije, ali mogu biti od kliničkog interesa u okviru terapijske oblasti.

Lek [Mehanizam interakcije]	Interakcija Promene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istovremenu primenu
Astemizol, cisaprid, pimoziđ, hinidin i terfenadin [CYP3A4 supstrati]	Iako nije ispitivano, povećane koncentracije ovih lekova u plazmi mogu da prouzrokuju produženje QTc intervala i retku pojavu <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontraindikovano</b> (videti odeljak 4.3)
Karbamazepin i barbiturati dugog delovanja (npr. fenobarbital, mefobarbital) [snažni CYP450 induktori]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog delovanja verovatno značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi.	<b>Kontraindikovano</b> (videti odeljak 4.3)
Efavirenz (ne-nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat]		
Efavirenz 400 mg jednom dnevno istovremeno primenjen sa 200mg vorikonazola dva puta dnevno*	Efavirenz $C_{max}$ $\uparrow$ 38% Efavirenz $PIK_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Vorikonazol $C_{max}$ $\downarrow$ 61% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ $\downarrow$ 77%	Primena standardne doze vorikonazola sa dozom efavirenza od 400 mg jednom dnevno ili većom je <b>kontraindikovana</b> (videti odeljak 4.3).  Vorikonazol se može primenjivati istovremeno sa efavirenzom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg dva puta dnevno i doza efavirenza smanji na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (videti odeljak 4.2 i 4.4).
Efavirenz 300 mg jednom dnevno, istovremeno primenjen sa 400 mg vorikonazola dva puta dnevno*	U poredenju sa efavirenzom 600 mg jednom dnevno, Efavirenz $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Efavirenz $PIK_{\tau}$ $\uparrow$ 17%	
	U poredenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 23% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ $\downarrow$ 7%	
Ergot alkaloidi (npr. ergotamin i dihidroergotamin)	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	<b>Kontraindikovano</b> (videti odeljak 4.3)

[CYP3A4 supstrati]		
<p>Rifabutin [snažni CYP450 induktor]</p> <p>300 mg jednom dnevno</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 350 mg dva puta dnevno)*</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓69% Vorikonazol PIK<sub>τ</sub> ↓78%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓4% Vorikonazol PIK<sub>τ</sub> ↓32%</p> <p>Rifabutin C<sub>max</sub> ↑195% Rifabutin PIK<sub>τ</sub> ↑331% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C<sub>max</sub> ↑104% Vorikonazol PIK<sub>τ</sub> ↑87%</p>	<p>Istovremenu primenu vorikonazola i rifabutina treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Doza održavanja vorikonazola može se povećati na 5 mg/kg intravenski, dva puta dnevno ili sa 200 mg na 350 mg oralno, dva puta dnevno (100 mg do 200 mg oralno, dva puta dnevno kod pacijenata čija je telesna masa manja od 40 kg) (videti odeljak 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i neželjenih reakcija rifabutina (npr. uveitis) kada se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom.</p>
<p>Rifampicin (600 mg jednom dnevno) [snažni CYP450 induktor]</p>	<p>Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓93% Vorikonazol PIK<sub>τ</sub> ↓96%</p>	<p><b>Kontraindikovano</b> (videti odeljak 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažni CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat]</p> <p>Velike doze (400 mg dva puta dnevno)</p> <p>Male doze (100 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Ritonavir C<sub>max</sub> i PIK<sub>τ</sub> ↔ Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓66% Vorikonazol PIK<sub>τ</sub> ↓82%</p> <p>Ritonavir C<sub>max</sub> ↓25% Ritonavir PIK<sub>τ</sub> ↓13% Vorikonazol C<sub>max</sub> ↓24% Vorikonazol PIK<sub>τ</sub> ↓39%</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola sa velikim dozama ritonavira (400 mg i više, dva puta dnevno) je <b>kontraindikovana</b> (videti odeljak 4.3).</p> <p>Istovremenu primenu vorikonazola sa malim dozama ritonavira (100 mg dva puta dnevno) treba izbegavati, osim kada procena odnosa korist/rizik za pacijenta opravdava primenu vorikonazola.</p>
<p>Kantarion [CYP450 induktor; P-gp induktor]</p> <p>300 mg tri puta dnevno (istovremeno primenjen sa</p>	<p>U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Vorikonazol PIK<sub>0-∞</sub> ↓59%</p>	<p><b>Kontraindikovano</b> (videti odeljak 4.3)</p>

vorikonazolom 400 mg u pojedinačnoj dozi)		
Everolimus [CYP3A4 supstrat, P-gp supstrat]	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol značajno povećati koncentracije everolimusa u plazmi.	Istovremena primena vorikonazola sa everolimusom se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno poveća koncentracije everolimusa (videti odeljak 4.4).
Flukonazol (200 mg jednom dnevno) [CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor]	Vorikonazol $C_{max}$ ↑57% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ ↑79% Flukonazol $C_{max}$ nije utvrđeno Flukonazol $PIK_{\tau}$ nije utvrđeno	Nije utvrđena smanjena doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ako se vorikonazol primenjuje nakon flukonazola.
Fenitoin [CYP2C9 supstrat i snažni CYP450 induktor]  300 mg jednom dnevno  300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*	Vorikonazol $C_{max}$ ↓49% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ ↓69%  Fenitoin $C_{max}$ ↑67% Fenitoin $PIK_{\tau}$ ↑81% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol $C_{max}$ ↑34% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ ↑39%	Istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Preporučuje se pažljivo praćenje nivoa fenitoina u plazmi.  Fenitoin može da se primeni istovremeno sa vorikonazolom, ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski dva puta dnevno ili sa 200 mg na 400 mg oralno, dva puta dnevno (100 mg do 200 mg oralno, dva puta dnevno kod pacijenata čija je telesna masa manja od 40 kg) (videti odeljak 4.2).
Antikoagulansi  Varfarin (30 mg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa 300 mg vorikonazola dva	Maksimalno produženje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko.	Preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili nekog drugog odgovarajućeg antikoagulacionog testa, i prema tome prilagođavanje

<p>puta dnevno) [CYP2C9 supstrat]</p> <p>Ostali oralni kumarinski lekovi (npr. fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9 i CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentracije kumarina u plazmi što može dovesti do produženja protrombinskog vremena.</p>	<p>doze antikoagulansa.</p>
<p>Benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije benzodiazepina u plazmi koji se metabolišu preko CYP3A4 i time produžiti sedativni efekat.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.</p>
<p>Imunosupresivi [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Sirolimus (2 mg pojedinačna doza)</p> <p>Ciklosporin (kod primalaca presađenog bubrega stabilnog stanja koji primaju hroničnu terapiju ciklosporinom)</p> <p>Takrolimus (0.1 mg/kg pojedinačna doza)</p>	<p>U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑6,6 puta Sirolimus <math>PIK_{0-\infty}</math> ↑11 puta</p> <p>Ciklosporin <math>C_{max}</math> ↑13% Ciklosporin <math>PIK_{\tau}</math> ↑70%</p> <p>Takrolimus <math>C_{max}</math> ↑117% Takrolimus <math>PIK_{\tau}</math> ↑221%</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola i sirolimusa je <b>kontraindikovana</b> (videti odeljak 4.3).</p> <p>Kada se počne terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju ciklosporin preporučuje se da se doza ciklosporina prepolovi i nivo ciklosporina pažljivo prati. Povećani nivoi ciklosporina povezuju se sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, nivoi ciklosporina se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p> <p>Kada se počne sa primenom vorikonazola kod pacijenata koji već primaju takrolimus, preporučuje se da se doza takrolimusa smanji na trećinu od osnovne doze i da se nivo takrolimusa pažljivo prati. Povećani nivoi takrolimusa povezuju se sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene</u></p>

		<u>vorikonazola, nivoi takrolimusa se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u>
Opijati dugog delovanja [CYP3A4 supstrati]  Oksikodon (10 mg pojedinačna doza)	U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Oksikodon $C_{max}$ ↑1,7 puta Oksikodon $PIK_{0-\infty}$ ↑3,6 puta	Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog delovanja koji se metabolišu putem CYP3A4 (npr. hidrokodon). Može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa opijatima.
Metadon (32-100 mg jednom dnevno) [CYP3A4 supstrat]	R-metadon (aktivan) $C_{max}$ ↑31% R-metadon (aktivan) $PIK_{\tau}$ ↑47% S-metadon $C_{max}$ ↑65% S-metadon $PIK_{\tau}$ ↑103%	Preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koja je povezana sa metadonom, uključujući produženje QTc intervala. Možda će biti potrebni smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) [CYP2C9 supstrati]  Ibuprofen (400 mg pojedinačna doza)  Diklofenak (50 mg pojedinačna doza)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑20% S-Ibuprofen $PIK_{0-\infty}$ ↑100%  Diklofenak $C_{max}$ ↑114% Diklofenak $PIK_{0-\infty}$ ↑78%	Preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koja je povezana sa primenom NSAIL. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL.
Omeprazol (40 mg jednom dnevno)* [CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 i CYP3A4 supstrat]	Omeprazol $C_{max}$ ↑116% Omeprazol $PIK_{\tau}$ ↑280% Vorikonazol $C_{max}$ ↑15% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ ↑41%  Vorikonazol može da inhibira i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagođavanje doze vorikonazola.  Kada se započne terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se da se prepolovi doza omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [CYP3A4 supstrat; CYP2C19 inhibitor]	Etinilestradiol $C_{max}$ ↑36% Etinilestradiol $PIK_{\tau}$ ↑61% Noretisteron $C_{max}$ ↑15%	Preporučuje se praćenje neželjenih reakcija povezanih sa oralnim



Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg jednom dnevno)	Noretisteron $PIK_{\tau}$ ↑53% Vorikonazol $C_{max}$ ↑14% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ ↑46%	kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane sa primenom vorikonazola.
Opijati kratkog delovanja <i>[CYP3A4 supstrati]</i>  Alfentanil (20 mikrograma/kg pojedinačna doza, sa istovremeno primenjenim naloksonom)  Fentanil (5 mikrograma/kg pojedinačna doza)	U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Alfentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑6-puta  U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Fentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑1,34-puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog delovanja slične strukture kao alfentanil koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuje se detaljno i često praćenje zbog moguće respiratorne depresije i drugih neželjenih reakcija povezanih sa opijatima
Statini (npr. lovastatin) <i>[CYP3A4 supstrati]</i>	Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije statina u plazmi koji se metabolišu preko CYP3A4 i može dovesti do rabdomiolize.	Treba razmotriti smanjenje doze statina.
Derivati sulfoniluree (npr. tolbutamid, glibuzid, gliburid) <i>[CYP2C9 supstrati]</i>	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije derivata sulfoniluree u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree.
Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) <i>[CYP3A4 supstrati]</i>	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaze (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* <i>[CYP3A4 supstrati i inhibitori]</i>	Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> ispitivanja ukazuju da vorikonazol može da inhibira metabolizam inhibitora HIV proteaze, kao i da metabolizam vorikonazola može biti inhibiran inhibitorima HIV proteaze.	Možda će biti potrebno pažljivo pratiti pacijenta u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* <i>[CYP3A4 supstrati, inhibitori ili CYP450 induktori]</i>	Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> ispitivanja pokazuju da NNRTI mogu inhibirati metabolizam vorikonazola, kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI. Nalazi o efektu efavirenza na vorikonazol ukazuju na to da metabolizam vorikonazola može biti indukovano primenom NNRTI.	Možda će biti potrebno pažljivo pratiti pacijenta u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.
Cimetidin (400 mg dva puta dnevno) <i>[nespecifični CYP450]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ ↑18% Vorikonazol $PIK_{\tau}$ ↑23%	Nije potrebno prilagodavanje doze



<i>inhibitor i povećava pH u želucu]</i>		
Digoksin (0,25 mg jednom dnevno) <i>[P-gp supstrat]</i>	Digoksin $C_{max} \leftrightarrow$ Digoksin $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagodavanje doze
Indinavir (800 mg tri puta dnevno ) <i>[CYP3A4 inhibitor i supstrat]</i>	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $PIK_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Vorikonazol $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagodavanje doze
Makrolidni antibiotici  Eritromicin (1 g dva puta dnevno) <i>[CYP3A4 inhibitor]</i>  Azitromicin (500 mg jednom dnevno)	 Vorikonazol $C_{max}$ i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$  Vorikonazol $C_{max}$ i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$  Efekat vorikonazola na eritromicin kao i na azitromicin nije poznat.	Nije potrebno prilagodavanje doze
Mikofenolna kiselina (1 g pojedinačna doza) <i>[supstrat UDP-glukuronil transferaze]</i>	Mikofenolna kiselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mikofenolna kiselina $PIK_t \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagodavanje doze
Prednizolon (60 mg pojedinačna doza) <i>[CYP3A4 supstrat]</i>	Prednizolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednizolon $PIK_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Nije potrebno prilagodavanje doze
Ranitidin (150 mg dva puta dnevno) <i>[povećava pH u želucu]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagodavanje doze

#### 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

##### Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primeni vorikonazola kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (*videti odeljak 5.3*). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Voramol se ne sme primenjivati za vreme trudnoće, osim ukoliko korist za majku jasno ne prevazilazi mogući rizik za plod.

##### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju uvek da primene efikasnu kontracepciju za vreme terapije.

##### Dojenje

Izlučivanje vorikonazola u majčino mleko nije ispitivano. Dojenje se mora prekinuti pre početka lečenja lekom Voramol.

## Fertilitet

U ispitivanju na životinjama nije pokazano oštećenje plodnosti mužjaka i ženki pacova (*videti odeljak 5.3*).

## **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Voramol ima umereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Može prouzrokovati prolazne i reverzibilne promene vida, uključujući zamućenje vida, izmenjenu/pojačanu vizuelnu percepciju i/ili fotofobiju. Pacijenti moraju da izbegavaju potencijalno rizične situacije, kao što su vožnja ili upravljanje mašinama za vreme trajanja ovih simptoma.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil vorikonazola se bazira na integrativnoj bazi podataka o bezbednosti primene sa više od 2000 ispitanika (uključujući 1655 pacijenata u terapijskim ispitivanjima i 279 pacijenata u ispitivanjima profilakse). Ona predstavlja heterogenu populaciju, koja sadrži pacijente sa hematološkim malignitetima, pacijente sa HIV infekcijom sa ezofagealnom kandidijazom i refrakternim gljivičnim infekcijama, pacijente bez neutropenije sa kandidemijom ili aspergilozom i zdrave dobrovoljce. Kod 705 pacijenata terapija vorikonazolom je trajala duže od 12 nedelja, od kojih je njih 164 primalo vorikonazol duže od 6 meseci.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile smetnje u vidu, povišena temperatura, osip, povraćanje, mučnina, dijareja, glavobolja, periferni edemi, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, respiratorni distres i bol u stomaku.

Težina ovih neželjenih reakcija je uglavnom blaga do umerena. Nisu otkrivene klinički značajne razlike kada su se podaci o bezbednosti primene analizirali prema godinama, rasi ili polu.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

S obzirom da je većina ispitivanja bila otvorenog tipa, u sledećoj tabeli su navedene neželjene reakcije svih uzroka, klasifikovane prema organskim sistemima i učestalosti.

Kategorije učestalosti su izražene kao: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retke ( $< 1/10000$ ); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana odgovarajućim redosledom po kriterijumu opadajuće ozbiljnosti.

Neželjena dejstva prijavljena kod ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasifikacija po sistemima organa	Neželjene reakcije
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Česte	Gastroenteritis, sinuzitis, gingivitis
Povremene	Pseudomembranozni kolitis, limfangitis, peritonitis

<b>Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)</b>	
Nepoznate	Karcinom skvamoznih ćelija*
<b>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</b>	
Česte	Agranulocitoza, pancitopenija, trombocitopenija, anemija
Povremene	Diseminovana intravaskularna koagulacija, depresija koštane srži, leukopenija, limfadenopatija, eozinofilija
<b>Imunološki poremećaji</b>	
Česte	Hipersenzitivnost
Povremene	Anafilaktoidna reakcija
<b>Endokrinološki poremećaji</b>	
Povremene	Insuficijencija nadbubrega, hipotireoidizam
Retke	Hipertireoidizam
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
Veoma česte	Periferni edem
Česte	Hipoglikemija, hipokalemija, hiponatremija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Česte	Depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, konfuzno stanje
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Veoma česte	Glavobolja
Česte	Konvulzija, tremor, parestezija, hipertoniya, somnolencija, sinkopa, vrtoglavica
Povremene	Edem mozga, encefalopatija, ekstrapiramidalni sindrom, periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija, nistagmus
Retke	Hepatična encefalopatija, <i>Guillian-Barre</i> sindrom
<b>Poremećaji na nivou oka</b>	
Veoma česte	Poremećaji vida (uključujući zamućen vid [ <i>videti odeljak 4.4</i> ], hromatopsiju i fotofobiju)
Česte	Krvarenje u retini
Povremene	Okulogirna kriza, poremećaji optičkog živca (uključujući optički neuritis, <i>videti odeljak 4.4</i> ), edem papile ( <i>videti odeljak 4.4</i> ), skleritis, blefaritis, diplopija

Retke	Atrofija optičkog nerva, zamućenje kornee
<b>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu</b>	
Povremene	Hipoakuzija, vertigo, tinitus
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Česte	Supraventrikularne aritmije, tahikardija, bradikardija
Povremene	Ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija
Retke	<i>Torsades de pointes</i> , kompletni atrioventrikularni blok, blok grane Hisovog snopa, nodalni ritam
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Česte	Hipotenzija, flebitis
Povremene	Tromboflebitis
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Veoma česte	Respiratorni distres
Česte	Akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Veoma česte	Bol u stomaku, mučnina, povraćanje, dijareja
Česte	Dispepsija, konstipacija, heilitis
Povremene	Pankreatitis, duodenitis, glositis, otečen jezik
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Veoma česte	Izmenjene vrednosti testova funkcije jetre (uključujući AST, ALT, alkalnu fosfatazu, gama-glutamil transpeptidazu [GGT], laktat dehidrogenazu [LDH], bilirubin)
Česte	Žutica, holestatska žutica, hepatitis
Povremene	Insuficijencija jetre, hepatomegalija, holecistitis, holelitijaza
<b>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</b>	
Veoma česte	Osip
Česte	Eksfolijativni dermatitis, makulopapularni osip, pruritis, alopecija, eritem
Povremene	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, eritema multiforme, angioedem, psorijaza, urtikarija, alergijski dermatitis, fototoksičnost, makularni osip, papularni osip,

	purpura, ekcem
Retke	Pseudoporfirija, alergijska reakcija na koži koja se javlja na istoj lokalizaciji pri ponovljenoj primeni leka ( <i>fixed drug eruption</i> )
Nepoznate	Kožni eritematozni lupus*
<b>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva</b>	
Česte	Bol u leđima
Povremene	Artritis
Nepoznate	Periostitis*
<b>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</b>	
Česte	Akutna renalna insuficijencija, hematurija
Povremene	Renalna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Veoma česte	Pireksija
Česte	Bol u grudima, otok lica, astenija, bolest slična gripu, jeza
Povremene	Reakcija na mestu primene
<b>Laboratorijska ispitivanja</b>	
Česte	Povećana vrednost kreatinina u krvi
Povremene	Produžen QTc interval na EKG-u, povećana vrednost uree u krvi, povećana vrednost holesterola u krvi

\*Neželjeni događaji zabeleženi nakon stavljanja leka u promet

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Poremećaji vida*

Oštećenja vida sa vorikonazolom bila su veoma česta u kliničkim ispitivanjima. U terapijskim ispitivanjima, poremećaji vida povezani sa primenom vorikonazola bili su veoma česti. U ovim ispitivanjima, kratkotrajna, kao i dugotrajna terapija, izaziva kod približno 21% ispitanika izmenjenu/pojačanu vizuelnu percepciju, zamućen vid, promenu percepcije boje ili fotofobiju. Ovi poremećaji vida su bili prolazni i potpuno reverzibilni, a većina ih se spontano povukla u toku 60 minuta i nisu primećeni klinički značajni dugotrajni poremećaji vida. Postoje dokazi da su pri ponovnoj primeni doza vorikonazola ovi poremećaji slabili. Poremećaji vida su uglavnom bili blagi, retko su rezultirali prekidom terapije i nisu bili povezani sa dugoročnim posledicama. Poremećaji vida mogu biti udruženi sa većom koncentracijom leka u plazmi i/ili većim dozama.

Mehanizam dejstva je nepoznat, iako je mesto njihovog nastanka najverovatnije u retini. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima kod kojih je ispitivan uticaj vorikonazola na funkciju retine, vorikonazol je prouzrokovao smanjenje amplitude talasa na elektoretinogramu (ERG). ERG meri električnu sprovodljivost

retine. ERG promene nisu se pogoršavale tokom 29 dana primene leka i bile su u potpunosti reverzibilne po prekidu terapije vorikonazolom.

Postoje postmarketinški izveštaji o produženim neželjenim događajima na čulo vida (*videti odeljak 4.4*).

#### *Kožne reakcije*

Kožne reakcije bile su česte kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa vorikonazolom, ali ovi pacijenti su imali druge teške osnovne bolesti i primali su istovremeno više lekova. Većina osipa koji su se javili bili su blage do umerene težine. Kod pacijenata su se za vreme primene vorikonazola retko javljale teške kožne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i eritema multiforme.

Pacijenta kod koga se javi osip treba pažljivo pratiti, a primenu leka Voramol obustaviti u slučaju progresije lezija. Prijavljene su i fotosenzitivne reakcije, naročito za vreme dugotrajne terapije (*videti odeljak 4.4*).

Prijavljeni su i slučajevi karcinoma skvamoznih ćelija kože kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji vorikonazolom; mehanizam još uvek nije utvrđen (*videti odeljak 4.4*).

#### *Funkcionalni testovi jetre*

Ukupna incidenca klinički značajnih poremećaja vrednosti transaminaza u kliničkim ispitivanjima vorikonazola iznosila je 13,5% (258/1918) ispitanika lečenih vorikonazolom. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre bili povezani sa većim koncentracijama u plazmi i/ili većim dozama. Većina odstupanja od normalnih vrednosti funkcionalnih testova jetre normalizuje se nastavkom terapije, bez prilagođavanja doze ili nakon prilagođavanja doze, uključujući i prekid terapije. Kod pacijenata koji imaju druge ozbiljne osnovne bolesti primena vorikonazola bila je povremeno udružena sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Ovo uključuje slučajeve žutice i retko slučajeve hepatitisa i hepatične insuficijencije koja može imati smrtni ishod (*videti odeljak 4.4*).

#### *Reakcije povezane sa infuzijom*

Kod zdravih dobrovoljaca je za vreme intravenske infuzije vorikonazola nastupila pojava anafilaktoidnih reakcija, uključujući napade crvenila praćene osećajem vrućine, groznicu, znojenje, tahikardiju, stezanje u grudima, dispneju, nesvesticu, mučninu, svrab i osip. Simptomi su se pojavili odmah po započinjanju infuzije (*videti odeljak 4.4*).

#### *Profilaksa*

U otvorenom, komparativnom, multicentričnom ispitivanju, u kome su poređeni vorikonazol i itrakonazol kao primarna profilaksa kod odraslih pacijenata i adolescenata primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija, bez ranije potvrđene ili moguće invazivne gljivične infekcije, pravljen je trajni prekid lečenja vorikonazolom zbog neželjenih događaja kod 39,3% pacijenata u odnosu na 39,6% pacijenata u grupi koja je primala itrakonazol. Neželjeni događaji na jetri izazvani lečenjem rezultirali su trajnim prekidom primene ispitivanog leka kod 50 pacijenata (21,4%) lečenih vorikonazolom i 18 pacijenata (7,1%) lečenih itrakonazolom.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost vorikonazola ispitivana je kod 285 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 2 do < 12 godina, koji su primali vorikonazol u farmakokinetičkim ispitivanjima (127 pedijatrijskih pacijenata) i u okviru "compassionate use" programa (158 pedijatrijskih pacijenata). Profil neželjenih reakcija kod ovih 285

pedijatrijskih pacijenata bio je sličan kao kod odraslih. Postmarketinški podaci ukazuju na to da se reakcije na koži (naročito eritem) mogu češće javiti u pedijatrijskoj populaciji u poređenju sa odraslima. Kod 22 pacijenta mlađa od 2 godine koji su primali vorikonazol u okviru "compassionate use" programa, prijavljene su sledeće neželjene reakcije (za koje povezanost sa vorikonazolom ne može biti isključena): fotosenzitivne reakcije (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povećanje vrednosti bilirubina u krvi (1), povišene vrednosti enzima jetre (1), osip (1) i edem papile (1). U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi pankreatitisa kod pedijatrijskih pacijenata.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima zabeležena su 3 slučajna predoziranja. Sva su zabeležena kod dece, koja su primila do pet puta veću dozu vorikonazola od preporučene intravenske doze. Prijavljena je samo jedna neželjena reakcija fotofobije u trajanju od 10 minuta.

Antidot za vorikonazol nije poznat.

Vorikonazol se uklanja hemodijalizom sa klirensom od 121 mL/min. Vehikulum u intravenskoj formulaciji, hidroksipropilbetadeks, se uklanja hemodijalizom sa klirensom od  $37,5 \pm 24$  mL/min. Kod predoziranja, hemodijaliza može pomoći za uklanjanje vorikonazola i hidroksipropilbetadeksa iz organizma.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antimikotici za sistemsku primenu, derivati triazola  
**ATC kod:** J02AC03

#### Mehanizam delovanja

Vorikonazol je triazolski antimikotik. Primarni mehanizam delovanja vorikonazola je inhibicija citohrom P-450-zavisne demetilacije 14 alfa-lanosterola gljivica, što predstavlja ključni korak u biosintezi ergosterola gljivica. Akumulacija 14 alfa-metilsterola je u korelaciji sa posledičnim gubitkom ergosterola iz ćelijske membrane gljivica i može biti odgovorna za antigljivičnu aktivnost vorikonazola. Pokazano je da je vorikonazol selektivniji za citohrom P-450 enzime gljivica nego za različite citohrom P-450 enzimske sisteme sisara.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U 10 terapijskih ispitivanja, srednja vrednost prosečnih koncentracija u plazmi pojedinačnih ispitanika u okviru ispitivanja bila je 2425 nanograma/mL (interkvartilni opseg od 1193 do 4380 nanograma/mL), dok je srednja vrednost maksimalnih koncentracija u plazmi iznosila 3742 nanograma/mL (interkvartilni opseg od 2027 do 6302 nanograma/mL). Pozitivna korelacija između srednje, maksimalne ili minimalne koncentracije vorikonazola u plazmi i efikasnosti u terapijskim ispitivanjima nije utvrđena i ova korelacija nije ispitivana u ispitivanjima profilakse.

Farmakokinetičko-farmakodinamske analize podataka iz kliničkog ispitivanja otkrile su pozitivnu korelaciju između koncentracija vorikonazola u plazmi i poremećaja vrednosti funkcionalnih testova jetre, kao i poremećaja vida. Nije istraženo prilagođavanje doze u ispitivanjima profilakse.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Vorikonazol pokazuje širok spektar antigljivične aktivnosti *in vitro*, sa snažnim delovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući flukonazol-rezistentnu *C. krusei* i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) i fungicidnu aktivnost protiv svih ispitanih vrsta iz roda *Aspergillus*. Dodatno, vorikonazol pokazuje *in vitro* fungicidnu aktivnost protiv novijih vrsta gljivičnih patogena, uključujući i one poput *Scedosporium* ili *Fusarium* koji pokazuju ograničenu osetljivost na postojeće antimikotike.

Klinička efikasnost, definisana kao parcijalni ili potpuni odgovor, je dokazana za vrste iz roda *Aspergillus* uključujući *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; vrste iz roda *Candida* uključujući *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* i ograničeni broj *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, vrste iz roda *Scedosporium* uključujući *S. apiospermum*, *S. prolificans* i vrste iz roda *Fusarium*.

Druge lečene gljivične infekcije (često sa bilo parcijalnim bilo potpunim odgovorom) uključuju izolovane slučajeve infekcija uzrokovanih vrstama iz roda *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, vrste iz roda *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, vrste iz roda *Penicillium* uključujući *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* i vrste iz roda *Trichosporon*, uključujući *T. beigeli*.

*In vitro* aktivnost protiv kliničkih izolata uočena je za vrste iz rodova *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Cladophialophora* i *Histoplasma capsulatum*, gde je najveći broj sojeva bio inhibiran pri koncentracijama vorikonazola u rasponu od 0,05 do 2 mikrograma/mL.

*In vitro* aktivnost pokazana je i protiv sledećih patogena iz rodova *Curvularia* i *Sporothrix*, ali klinički značaj ovih podataka nije poznat.

### Granične vrednosti

Uzorke za gljivične kulture i druga relevantna laboratorijska ispitivanja (serologija, histopatologija) treba uzeti pre početka terapije, kako bi se izolovali i identifikovali uzročnici. Terapija se može započeti i pre nego što rezultati kultura i drugih laboratorijskih ispitivanja budu poznati; međutim, kada ti rezultati budu poznati, treba uskladiti antiinfektivnu terapiju na osnovu njih.



Vrste koje su najčešći uzročnici infekcija kod ljudi uključuju *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, i za sve njih minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) vorikonazola obično su manje od 1 mg/L.

Međutim, *in vitro* aktivnost vorikonazola protiv vrsta iz roda *Candida* nije ujednačena. Konkretno kod *C. glabrata*, vrednosti MIK-a vorikonazola za flukonazol rezistentne izolate proporcionalno su veće od onih za flukonazol osetljive izolate. Zbog toga, treba učiniti sve da se identifikuje vrsta *Candida*. Ukoliko je dostupno ispitivanje osetljivosti na antimikotike, rezultati MIK-a mogu se interpretirati pomoću kriterijuma graničnih vrednosti koje je ustanovila Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (eng. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

#### EUCAST granične vrednosti

Vrste iz roda <i>Candida</i>	Granična vrednost MIK-a (mg/L)	
	≤ S (osetljiv)	> R (rezistentan)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Nedovoljno dokaza	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Nedovoljno dokaza	
Ostale vrste iz roda <i>Candida</i> <sup>4</sup>	Nedovoljno dokaza	

<sup>1</sup>Sojevi kod kojih su vrednosti MIK iznad granične vrednosti osetljivosti (S) su retki ili još nisu prijavljeni. Identifikacija i ispitivanje antimikrobne osetljivosti ovakvih izolata se mora ponoviti i ako se rezultati potvrde, izolat treba poslati u referentnu laboratoriju.

<sup>2</sup>U kliničkim ispitivanjima, odgovor na vorikonazol kod pacijenata sa infekcijom *C. glabrata* bio je 21% slabiji u odnosu na pacijente sa infekcijom izazvanom *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Međutim, ovaj slabiji odgovor nije bio u korelaciji sa povišenim vrednostima MIK-a.

<sup>3</sup>U kliničkim ispitivanjima, odgovor na vorikonazol u *C. krusei* infekcijama bio je sličan onom u infekcijama uzročnika *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Međutim, pošto je bilo samo 9 slučajeva na raspolaganju za EUCAST analizu, još uvek nema dovoljno dokaza za postavljanje kliničkih graničnih vrednosti za *C. krusei*.

<sup>4</sup>EUCAST nije odredio granične vrednosti za vorikonazol nezavisno od vrste gljivica.

#### Kliničko iskustvo

Uspešan ishod u ovom delu definisan je kao potpun ili parcijalni odgovor.

#### Infekcije uzročnikom *Aspergillus* – efikasnost kod pacijenata sa aspergilozom sa lošom prognozom

Vorikonazol *in vitro* deluje fungicidno protiv vrsta iz roda *Aspergillus*. Efikasnost i korist vorikonazola s obzirom na preživljavanje, u odnosu na konvencionalnu terapiju amfotericinom B u primarnoj terapiji akutne invazivne aspergiloze, pokazani su u otvorenom, randomizovanom, multicentričnom ispitivanju na 277 imunokompromitovanih pacijenata, lečenih tokom 12 nedelja. Vorikonazol se primenjivao intravenski u udarnoj dozi od 6 mg/kg na 12 sati tokom prvih 24 sata, posle čega je usledila doza održavanja od 4 mg/kg svakih 12 sati tokom najmanje 7 dana. Posle toga se moglo preći na oralni oblik leka u dozi od 200 mg svakih 12 sati. Prosečno trajanje intravenske terapije vorikonazolom bilo je 10 dana (raspon 2-85 dana).

Nakon intravenske terapije vorikonazolom, prosečno trajanje terapije oralnim oblikom vorikonazola je iznosilo 76 dana (raspon 2-232 dana).

Zadovoljavajući opšti odgovor (potpuno ili parcijalno povlačenje svih simptoma, znakova, radiografskih/bronhoskopskih promena prisutnih na početku) uočen je kod 53% pacijenata lečenih vorikonazolom, u odnosu na 31% pacijenata lečenih komparativnim lekom. Stopa 84-dnevnog preživljavanja je bila statistički značajno veća kod primene vorikonazola u odnosu na komparator i klinički i statistički značajna korist pokazana je kod vorikonazola s obzirom na vreme do nastupa smrti i vreme do prekida terapije zbog pojave toksičnosti.

Ovo ispitivanje je potvrdilo nalaze jednog ranije sprovedenog, prospektivno dizajniranog ispitivanja gde je dobijen pozitivan ishod kod pacijenata sa faktorima rizika za lošu prognozu, uključujući reakciju organizma na graft (eng. *graft versus host disease*, GvHD), a naročito cerebralne infekcije (obično udružene sa skoro 100%-tnom smrtnošću).

U ispitivanja su bili uključeni pacijenti koji su imali transplataciju koštane srži i solidnih organa, sa hematološkim malignitetima, karcinomom i AIDS-om koji su imali cerebralnu, sinusnu, plućnu i diseminovanu aspergilozu.

#### Kandidemija kod pacijenata bez neutropenije

U otvorenom, komparativnom ispitivanju je dokazana efikasnost vorikonazola u poređenju sa terapijskim režimom amfotericinom B nakon koga se davao flukonazol, u primarnoj terapiji kandidemije. 370 pacijenata bez neutropenije (uzrasta preko 12 godina) sa dokumentovanom kandidemijom je bilo uključeno u ispitivanje, od kojih je 248 lečeno sa vorikonazolom. 9 ispitanika u vorikonazol grupi i 5 u grupi na amfotericinu B nakon koga sledi flukonazol su takođe imali mikološki dokazanu infekciju dubokih tkiva. Pacijenti sa insuficijencijom bubrega su isključeni iz ispitivanja.

Prosečno trajanje terapije je iznosilo 15 dana u obe terapijske grupe. U primarnoj analizi, uspešan odgovor je procenjen od strane nezavisne Komisije za procenu podataka (eng. *Data Review Committee*, DRC), i bio definisan kao povlačenje/poboljšanje svih kliničkih znakova i simptoma infekcije sa eradikacijom *Candida-e* iz krvi i sa mesta infekcije u dubokim tkivima, 12 nedelja posle završetka terapije. Pacijenti kod kojih nije urađena procena 12 nedelja posle završetka terapije smatrani su terapijskim neuspehom. U ovoj analizi uspešan odgovor utvđen je kod 41% pacijenata, u obe grupe.

U sekundarnoj analizi, koja je izvršena na osnovu procene DRC-a u poslednjoj ocenjivanoj vremenskoj tački (kraj terapije, odnosno 2, 6 ili 12 nedelja posle kraja terapije), stopa uspešnog odgovora postignuta je kod 65% pacijenata u grupi na vorikonazolu i kod 71% pacijenata u grupi na amfotericinu B nakon koga sledi flukonazol.

Procena istraživača o uspešnosti ishoda terapije u svakoj od navedenih vremenskih tačaka prikazana je u sledećoj tabeli.

<b>Vremenska tačka</b>	<b>Vorikonazol (N=248)</b>	<b>Amfotericin B→flukonazol (N=122)</b>
Kraj terapije	178 (72%)	88 (72%)
2 nedelje posle kraja terapije	125 (50%)	62 (51%)
6 nedelja posle kraja terapije	104 (42%)	55 (45%)

12 nedelja posle kraja terapije	104 (42%)	51 (42%)
---------------------------------	-----------	----------

#### Ozbiljne refrakterne infekcije gljivicom *Candida*

Ispitivanje je obuhvatilo 55 pacijenata sa ozbiljnim refrakternim sistemskim infekcijama čiji je uzročnik bila *Candida* (uključujući kandidemiju, diseminovanu i druge invazivne kandidijaze) kod kojih je prethodno lečenje drugim antimikoticima, pre svega sa flukonazolom, bilo bez efekta. Uspešan odgovor je postignut kod 24 pacijenta (15 potpunih, 9 parcijalnih odgovora). Kod infekcija uzrokovanih drugim vrstama kandidate osim *C. albicans* rezistentnima na flukonazol, uspešan ishod dobijen je kod 3/3 slučaja za *C. krusei* (potpun odgovor) i 6/8 slučajeva za *C. glabrata* (5 potpunih, 1 parcijalni odgovor). Podaci o kliničkoj efikasnosti bili su podržani ograničenim podacima o osetljivosti.

#### Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*

Pokazano je da je vorikonazol efikasan protiv sledećih retkih gljivičnih patogena:

Vrste iz roda *Scedosporium*: Uspešan odgovor na terapiju vorikonazolom postignut je kod 16 (6 potpunih, 10 parcijalnih odgovora) od 28 pacijenata sa infekcijom uzrokovanom *S. apiospermum* i 2 (oba parcijalna odgovora) od 7 pacijenata sa infekcijom uzrokovanom *S. proliferans*. Dodatno, uspešan odgovor je postignut kod 1 od 3 pacijenta sa infekcijama prouzrokovanim sa više od jednog uzročnika, uključujući i neke iz roda *Scedosporium*.

Vrste iz roda *Fusarium*: Sedam (3 potpuna, 4 parcijalna odgovora) od 17 pacijenata je bilo uspešno lečeno sa vorikonazolom. Od ovih 7 pacijenata, 3 su imala infekciju oka, 1 sinusa, a 3 diseminovanu infekciju. Četiri dodatna pacijenta sa fuzariozom imali su infekciju prouzrokovanu sa više mikroorganizama; a dvoje od njih imalo je uspešan ishod.

Većina pacijenata koji su primali terapiju vorikonazolom za gore pomenute retke infekcije, prethodno lečenje antimikoticima nije bilo uspešno ili ih nisu podnosili.

#### Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija (eng. *invasive fungal infections*, IFI) - efikasnost kod primalaca transplantata hematopoetskih matičnih ćelija (HSCT) bez prethodno dokazane ili verovatne IFI

Vorikonazol je poređen sa itrakonazolom kao primarna profilaksa u otvorenom, komparativnom, multicentričnom ispitivanju kod odraslih i adolescenata primalaca alogene HSCT, bez prethodno dokazanih ili verovatnih invazivnih gljivičnih infekcija. Uspeh je definisan kao mogućnost nastavka profilakse ispitivanim lekom tokom 100 dana nakon HSCT-a (bez prestanka > 14 dana) i preživljavanja bez pojave dokazane ili verovatne IFI u periodu 180 dana nakon HSCT-a. Modifikovana *intent-to-treat* (eng. *modified intent-to-treat*, MITT) grupa je uključivala 465 primalaca alogenog HSCT, od kojih je 45% pacijenata imalo akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). Od svih pacijenata, 58% je podvrgnuto mijeloablativnom postupku. Profilaksa sa ispitivanim lekom je započeta odmah nakon HSCT-a: 224 ispitanika je primilo vorikonazol, a 241 je primilo itrakonazol. Prosečno trajanje profilakse ispitivanim lekom bilo je 96 dana za vorikonazol i 68 dana za itrakonazol u MITT grupi.

Stope uspeha i drugi sekundarni ishodi ispitivanja su predstavljeni u sledećoj tabeli:

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlike u proporcijama i 95%-tni interval poverenja (CI)	P-vrednost
Uspeh 180. dana*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%)*	0,0002**

Uspeh 100. dana	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Završeno najmanje 100 dana profilakse ispitivanim lekom	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Preživljavanje do 180. dana	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Razvijena dokazana ili verovatna IFI do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Razvijena dokazana ili verovatna IFI do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Razvijena dokazana ili verovatna IFI u toku primene ispitivanog leka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

\*Primarni ishod ispitivanja

\*\*Razlike u proporcijama, 95%-tni CI i p-vrednosti postignute nakon prilagođavanja za randomizaciju

Stopa pojave IFI do 180. dana i primarni ishod ispitivanja, tj. uspeh 180. dana, za pacijente sa AML, odnosno pacijente podvrgnute mijeloablativnom postupku je predstavljeno u sledećim tabelama:

#### AML

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlike u proporcijama i 95%-tni interval poverenja (CI)
Pojava IFI -180. dan	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%)**
Uspeh 180. dana*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

\* Primarni ishod ispitivanja

\*\* Uz primenu granice od 5%, demonstrirana je neinferiornost

\*\*\* Razlike u proporcijama, 95%-tni CI je postignut nakon prilagođavanja za randomizaciju

#### Mijeloablativni postupci lečenja

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlike u proporcijama i 95%-tni interval poverenja (CI)
Pojava IFI -180. dan	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%)*
Uspeh 180. dana*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

\* Primarni ishod ispitivanja

\*\* Uz primenu granice od 5%, demonstrirana je neinferiornost

\*\*\* Razlike u proporcijama, 95%-tni CI je postignut nakon prilagođavanja za randomizaciju

### Sekundarna profilaksa IFI - efikasnost kod primalaca HSCT sa prethodno dokazanom ili verovatnom IFI

Vorikonazol je ispitivan kao sekundarna profilaksa u otvorenom, nekomparativnom, multicentričnom ispitivanju kod odraslih primalaca sa alogenom HSCT sa prethodno dokazanom ili verovatnom IFI. Primarni ishod ispitivanja bio je stopa pojave dokazane i verovatne IFI tokom prve godine nakon HSCT-a. MITT grupa je uključivala 40 pacijenata sa prethodnom IFI, uključujući 31 sa aspergilozom, 5 sa kandidijazom i 4 sa drugom IFI. Prosečno trajanje profilakse ispitivanim lekom je bilo 95,5 dana u MITT grupi.

Dokazana ili verovatna IFI razvila se kod 7,5% (3/40) pacijenata u toku prve godine nakon HSCT, uključujući jedan slučaj kandidemije, jedan slučaj scedosporioze (oba slučaja su bili relapsi prethodne IFI) i jedan slučaj zigomikoze. Stopa preživljavanja 180. dana je bila 80,0% (32/40), a u 1. godini 70,0% (28/40).

### Trajanje terapije

U kliničkim ispitivanjima, 705 pacijenata je primalo vorikonazol duže od 12 nedelja, a 164 pacijenata primalo je vorikonazol duže od 6 meseci.

### Pedijatrijska populacija

61 pedijatrijski pacijent uzrasta od 9 meseci do 15 godina sa dokazanim ili verovatnim invazivnim gljivičnim infekcijama, lečen je sa vorikonazolom. U ovu populaciju bilo je uključeno 34 pacijenta od 2 do < 12 godina i 20 pacijenata od 12 do 15 godina starosti.

Kod većine (57/61) prethodna antimikotična terapija nije bila uspešna. U terapijska ispitivanja bilo je uključeno 5 pacijenata, uzrasta od 12 do 15 godina, a ostali pacijenti primali su vorikonazol u okviru "compassionate use" programa. Osnovna oboljenja kod ovih pacijenata bili su hematološki maligniteti (27 pacijenata) i hronična granulomatozna bolest (14 pacijenata). Najčešće lečena gljivična infekcija bila je aspergiloza (43/61; 70%).

### Klinička ispitivanja u kojima je ispitivan QTc interval

U placebo-kontrolisanom, randomizovanom, ukrštenom ispitivanju sa pojedinačnom dozom, na zdravim dobrovoljcima, procenjivan je efekat tri oralne doze vorikonazola i ketokonazola na QTc interval. Placebo-korigovano prosečno maksimalno produženje QTc intervala u odnosu na početne vrednosti iznosilo je 5,1 milisekunde kod primene doze vorikonazola od 800 mg, 4,8 milisekundi kod primene doze od 1200 mg i 8,2 milisekunde kod primene doze od 1600 mg, dok je kod primene ketokonazola u dozi od 800 mg produženje iznosilo 7,0 milisekundi. Nijedan ispitanik u obe grupe nije imao produženje QTc  $\geq$  60 milisekundi u odnosu na početne vrednosti. Ni kod jednog ispitanika nije primećeno produženje intervala preko potencijalno klinički značajnog praga od 500 milisekundi.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Opšte farmakokinetičke osobine

Farmakinetika vorikonazola je okarakterisana na zdravim ispitanicima, specijalnim populacijama i na pacijentima. Posmatrani farmakokinetički parametri koji pokazuju brzu i stabilnu resorpciju, akumulaciju i nelinearnu farmakokinetiku, dobijeni pri oralnoj primeni 200 mg ili 300 mg vorikonazola, dva puta dnevno, tokom 14 dana, na pacijentima sa rizikom od aspergiloze (uglavnom pacijenti sa malignim neoplazmama limfnog ili hematopoetskog tkiva) u saglasnosti su sa podacima posmatranim kod zdravih ispitanika.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog saturacije njegovog metabolizma. Sa povećanjem doze dolazi do više nego proporcionalnog povećanja izloženosti leku. Procenjuje se da, u proseku, povećanje

oralne doze sa 200 mg dva puta dnevno na 300 mg, dva puta dnevno, dovodi do 2,5 puta veće izloženosti ( $PIK_{\tau}$ ). Primenom oralne doze održavanja od 200 mg (ili 100 mg za pacijente sa telesnom masom manjom od 40 kg) obezbeđuje se izloženost vorikonazolu slična onoj koja se dobija posle primene intravenske doze od 3 mg/kg. A oralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za pacijente sa telesnom masom manjom od 40 kg) obezbeđuje se izloženost slična onoj koja se dobija posle primene intravenske doze od 4 mg/kg. Kada se primeni preporučeni intravenski ili oralni udarni režim doziranja, ravnotežna koncentracija u plazmi postiže se za 24 sata od doziranja. Bez primene udarne doze, pri višestrukoj primeni dva puta dnevno, do akumulacije sa ravnotežnim koncentracijama vorikonazola u plazmi, dolazi, kod većine ispitanika, do šestog dana.

Bezbednost dugotrajne primene hidroksipropilbetadeksa kod ljudi je ograničena na 21 dan (150 mg/kg/dan).

#### Resorpcija

Vorikonazol se brzo i skoro u potpunosti resorbuje nakon oralne primene, sa maksimalnim koncentracijama u plazmi ( $C_{max}$ ) postignutim 1 - 2 sata nakon primene. Procenjuje se da apsolutna bioraspoloživost vorikonazola posle oralne primene iznosi 96%. Kada se višestruke doze vorikonazola primene sa hranom koja je bogata mastima,  $C_{max}$  i  $PIK_{\tau}$  se smanjuju za 34%, odnosno 24%. Na resorpciju vorikonazola ne utiču promene pH u želucu.

#### Distribucija

Volumen distribucije vorikonazola u ravnotežnom stanju procenjuje se na 4,6 L/kg, što ukazuje na široku distribuciju u tkiva. Procenjuje se da je vezivanje za proteine plazme 58%.

U svim uzorcima cerebrospinalne tečnosti kod osam pacijenata, koji su učestvovali u “*compassionate use*” programu otkrivene su merljive koncentracije vorikonazola.

#### Metabolizam

U *in vitro* ispitivanjima pokazano je da se vorikonazol metaboliše putem citohrom P450 izoenzima jetre CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

Postoje velike interindividualne razlike u farmakokinetici vorikonazola.

*In vivo* ispitivanja su ukazala da je CYP2C19 značajno uključen u metabolizam vorikonazola. Ovaj enzim pokazuje genetski polimorfizam. Na primer, za 15-20% azijske populacije se može očekivati da su spori metabolizeri. Za populaciju bele i crne rase prevalencija sporih metabolizera je 3-5%. Ispitivanja sprovedena na populaciji zdravih ispitanika bele rase i Japanaca pokazala su da spori metabolizeri imaju u proseku 4-puta veću izloženost ( $PIK_{\tau}$ ) vorikonazolu nego odgovarajući homozigotni brzi metabolizeri. Ispitanici koji su heterozigotni brzi metabolizeri imaju u proseku 2-puta veći  $PIK_{\tau}$  vorikonazola u odnosu na odgovarajuće homozigotne brze metabolizere.

Glavni metabolit vorikonazola je N-oksid, koji čini 72% cirkulišućih, radioaktivno obeleženih metabolita u plazmi. Ovaj metabolit ima minimalnu antimikotičnu aktivnost i ne doprinosi ukupnoj efikasnosti vorikonazola.

#### Eliminacija

Vorikonazol se eliminiše putem metabolizma u jetri, a manje od 2% doze izlučuje se nepromenjeno urinom.



Posle primene doze radioaktivno obeleženog vorikonazola, približno 80% radioaktivnosti pojavljuje se u urinu posle višestruke primene intravenske doze i 83% posle višestruke primene oralne doze. Većina (> 94%) ukupne radioaktivnosti izlučuje se urinom u toku prvih 96 sati i posle oralne i posle intravenske primene.

Terminalno poluvreme eliminacije vorikonazola zavisi od doze i iznosi približno 6 sati za dozu od 200 mg (oralna primena). Zbog nelinearne farmakokinetike, terminalno poluvreme eliminacije nije dobar parametar za predikciju akumulacije ni eliminacije vorikonazola.

#### Farmakokinetika u specijalnim grupama pacijenata

##### *Pol*

U jednom ispitivanju višestrukih oralnih doza,  $C_{max}$  i  $PIK_{\tau}$  kod zdravih mladih žena su bili 83%, odnosno 113% veći nego kod zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju, nije bilo značajnih razlika u  $C_{max}$  i  $PIK_{\tau}$  između zdravih starijih muškaraca i zdravih starijih žena ( $\geq 65$  godina).

U kliničkom programu, nije bilo prilagođavanja doze u odnosu na pol. Posmatrani bezbednosni profil i koncentracije u plazmi su bili slični kod pacijenata muškog i ženskog pola. Zbog toga, nije potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od pola.

##### *Starije osobe*

U ispitivanju višestrukih oralnih doza  $C_{max}$  i  $PIK_{\tau}$  kod zdravih starijih muškaraca ( $\geq 65$  godina) bile su 61%, odnosno 86% veće, nego kod mladih zdravih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabeležene značajne razlike u  $C_{max}$  i  $PIK_{\tau}$  kod zdravih starijih žena ( $\geq 65$  godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

U terapijskim ispitivanjima nije vršeno prilagođavanje doze u zavisnosti od godina starosti. Uočena je povezanost između koncentracija u plazmi i godina starosti. Bezbednosni profil vorikonazola kod mladih i starijih pacijenata bio je sličan, tako da nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih osoba (*videti odeljak 4.2*).

##### *Pedijatrijska populacija*

Preporučene doze kod dece i adolescenata zasnivaju su na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka prikupljenih na 112 imunokompromitovanih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitovanih adolescenata uzrasta od 12 do < 17 godina. U 3 pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja procenjena je primena višestrukih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg, dva puta dnevno i višestrukih oralnih doza (koristeći prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg, 6 mg/kg i 200 mg, dva puta dnevno. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju na adolescentima procenjena je primena intravenskih udarnih doza od 6 mg/kg, dva puta dnevno prvog dana posle kojih je usledila intravenska doza od 4 mg/kg, dva puta dnevno i primena tableta od 300 mg, dva puta dnevno. Uočena je veća interindividualna varijabilnost kod pedijatrijskih pacijenata u poređenju sa odraslim osobama.

Poređenje farmakokinetičkih podataka dobijenih na populaciji pedijatrijskih i odraslih pacijenata ukazuje da je očekivana ukupna izloženost ( $PIK_{\tau}$ ) kod dece posle primene intravenske udarne doze od 9 mg/kg bila uporediva sa onima kod odraslih posle intravenske udarne doze od 6 mg/kg. Predviđena ukupna izloženost kod dece posle primene intravenskih doza održavanja od 4 i 8 mg/kg, dva puta dnevno, bila je uporediva sa onom koja je dobijena kod odraslih posle intravenskih doza od 3 i 4 mg/kg, dva puta dnevno. Predviđena ukupna izloženost kod dece posle primene oralne doze održavanja od 9 mg/kg (maksimalno 350 mg), dva

puta dnevno, bila je uporediva sa onom kod odraslih posle primene oralne doze od 200 mg, dva puta dnevno. Sa intravenskom dozom od 8 mg/kg dobija se izloženost vorikonazolu približno 2 puta veća od one koja se dobija sa oralnom dozom od 9 mg/kg.

Veća intravenska doza održavanja kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle ukazuje da pedijatrijski pacijenti raspolažu većim kapacitetima za eliminaciju zbog većeg odnosa mase jetre i telesne mase. Međutim, kod pedijatrijskih pacijenata sa malapsorpcijom i veoma malom telesnom masom za njihov uzrast, oralna bioraspoloživost može biti ograničena. U tom slučaju preporučuje se intravenska primena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu kod većine adolescenata bila je uporediva sa onom kod odraslih koji su primali isti režim doziranja. Međutim, uočena je slabija izloženost vorikonazolu kod nekih mladih adolescenata sa manjom telesnom masom u odnosu na odrasle. Postoji verovatnoća da je metabolizam vorikonazola kod ovih ispitanika sličniji metabolizmu kod dece nego kod adolescenata/odraslih. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, adolescenti uzrasta od 12 do 14 godina sa telesnom masom manjom od 50 kg treba da primaju doze za decu (*videti odeljak 4.2*).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, farmakokinetički profil hidroksipropilbetadeksa, pomoćne supstance leka Voramol, ima kratko poluvreme eliminacije od 1 do 2 sata i ne pokazuje akumulaciju nakon sukcesivnih dnevnih doza. Kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa blagom do teškom insuficijencijom bubrega, najveći deo (>85%) doze od 8 g hidroksipropilbetadeksa se eliminiše putem urina. Kod ispitanika sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem bubrega, vrednosti poluvremena eliminacije su dva, četiri i šest puta povećane u odnosu na normalne vrednosti. Kod ovih pacijenata, sukcesivne infuzije mogu da dovedu do akumulacije hidroksipropilbetadeksa do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Hidroksipropilbetadeks se uklanja hemodijalizom, sa klirensom od  $37,5 \pm 24$  mL/min.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Posle pojedinačne oralne doze (200 mg), PIK je bio 233% veći kod ispitanika sa blagom do umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh* klase A i B) u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Oštećenje funkcije jetre nije uticalo na vezivanje vorikonazola za proteine plazme.

U jednom ispitivanju višekratnih oralnih doza,  $PIK_{\tau}$  je bio sličan kod ispitanika sa umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh* klasa B) koji su primali dozu održavanja od 100 mg, dva puta dnevno i ispitanika sa normalnom funkcijom jetre koji su primali dozu od 200 mg, dva puta dnevno. Farmakokinetički podaci za pacijente sa teškom cirozom jetre (*Child-Pugh* klasa C) nisu dostupni (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza vorikonazola pokazala su da je jetra ciljani organ. Hepatotoksičnost se pojavila pri nivoima izloženosti u plazmi koje su slične onima koji se postižu pri primeni terapijskih doza kod ljudi, što je zajedničko sa drugim antimikotičnim lekovima. Kod pacova, miševa i pasa, vorikonazol je takođe indukovao minimalne promene na nadbubrežnoj žlezdi. Konvencionalna ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti ili karcinogenog potencijala nisu otkrile poseban rizik za ljude.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, pokazano je da je vorikonazol teratogen kod pacova i embriotoksičan kod kunića pri sistemske izloženosti koja je jednaka onoj koja se postiže kod ljudi pri



terapijskim dozama. U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, pri nižoj izloženosti od one koja se dobija kod ljudi sa terapijskim dozama, vorikonazol je produžio trajanje gestacije i porođaja i prouzrokovao distociju sa posledičnim mortalitetom kod majki i smanjenim perinatalnim preživljavanjem mladunčadi. Efekti na porođaj verovatno su posredovani mehanizmima specifičnim za vrstu, uključujući smanjenje nivoa estradiola, i u saglasnosti su sa onima koji su već otkriveni za druge azolne antimikotične lekove. Primena vorikonazola nije izazvala poremećaj plodnosti kod mužjaka i ženki pacova pri izloženosti koje su slične onima koje se dobijaju kod ljudi pri primeni terapijskih doza.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

- hidropsipropilbetadeks
- natrijum-hlorid
- hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH)

### 6.2. Inkompatibilnost

Infuzija vorikonazola ne sme da se primenjuje preko iste linije ili kanile zajedno sa drugim intravenskim lekovima. Kada se infuzija lekom Voramol završi, ta linija može da se koristi za primenu drugih intravenskih lekova.

Preparati krvi i koncentrovani rastvori elektrolita za kratkotrajnu infuziju: Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija treba korigovati pre početka terapije vorikonazolom (*videti odeljke 4.2 i 4.4*). Voramol se ne sme primenjivati istovremeno sa bilo kojim preparatima krvi ili bilo kojom kratkotrajnom infuzijom koncentrovanih rastvora elektrolita, čak iako dve infuzije idu preko odvojenih linija.

Totalna parenteralna ishrana: Totalna parenteralna ishrana (TPI) ne mora da se prekida u slučaju istovremene primene sa lekom Voramol, ali je potrebno da se za njenu infuziju koristi odvojena linija. Ako se primenjuje kroz kateter sa višestrukim lumenom, za primenu TPI treba da se koristi odvojeni ulaz od onog koji se koristi za lek Voramol. Voramol se ne sme razblaživati sa infuzijom 4,2% natrijum-bikarbonata. Kompatibilnost sa drugim koncentracijama je nepoznata.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe gotovog leka pre otvaranja: 2 godine.

#### **Nakon rekonstitucije i razblaženja:**

Sa mikrobiološke tačke gledišta, jednom pripremljen, ovaj proizvod mora da se iskoristi odmah. Ako se lek ne iskoristi odmah, isključiva odgovornost korisnika su rok upotrebe leka i uslovi koji su ostvareni pre primene leka, a normalno ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C (u frižideru), osim ako se priprema ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Hemijska i fizička stabilnost pokazane su u trajanju od 72 sata na sobnoj temperaturi i na temperaturi od 2 °C do 8°C.

#### 6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka videti odeljak 6.3.

#### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je providna staklena bočica tip I hidrolitičke otpornosti, zapremine 25 mL. Bočica je zapečaćena sivim gumenim čepom i zatopljena sa aluminijumskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem crvene boje.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

#### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljen lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

Prašak se rekonstituiše sa 19 mL vode za injekcije ili 19 mL 0,9% rastvorom natrijum-hlorida da bi se dobila ekstraktabilna zapremina od 20 mL bistrog koncentrovanog rastvora koji sadrži 10 mg/mL vorikonazola. Odbaciti bočicu leka Voramol, ako vakuum ne dozvoljava da se rastvarač ubrizga u bočicu. Preporučuje se da se koriste standardni špricevi od 20 mL (neautomatski) da bi bili sigurni da je ubrizgana tačna količina (19 mL) vode za injekcije ili (9 mg/mL [0,9%]) rastvora za infuziju natrijum-hlorida. Ovaj lek je samo za jednokratnu upotrebu i neiskorišćeni rastvor treba odbaciti. Samo bistar rastvor, bez čestica može da se koristi.

Za primenu, potrebne zapremine rekonstituisanog koncentrovanog rastvora se dodaju u preporučene kompatibilne rastvore za infuziju (detaljnije su navedeni u nastavku), da bi se pripremila finalna koncentracija vorikonazola u rastvoru od 0,5 - 5 mg/mL.

#### Potrebne zapremine koncentrovanog rastvora leka Voramol od 10 mg/mL

Telesna masa (kg)	Zapremina koncentrovanog rastvora leka Voramol (10 mg/mL) potrebna za:				
	dozu od 3 mg/kg (broj bočica)	dozu od 4 mg/kg (broj bočica)	dozu od 6 mg/kg (broj bočica)	dozu od 8 mg/kg (broj bočica)	dozu od 9 mg/kg (broj bočica)
10	-	4,0 mL (1)	-	8,0 mL (1)	9,0 mL (1)
15	-	6,0 mL (1)	-	12,0 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8,0 mL (1)	-	16,0 mL (1)	18,0 mL (1)
25	-	10,0 mL (1)	-	20,0 mL (1)	22,5 mL (2)
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)	-	-

Rekonstituisani rastvor može da se razblaži sa:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida za infuziju
- rastvor *Compound* natrijum-laktat za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze za intravensku infuziju i Ringerov rastvor sa laktatom za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze za intravensku infuziju i 0,45% rastvor natrijum-hlorida za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze u 20 mEq kalijum-hloridu za intravensku infuziju
- 0,45% natrijum-hlorid za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze i 0,9% rastvor natrijum-hlorida za intravensku infuziju

Kompatibilnost vorikonazola sa drugim rastvaračima koji nisu opisani iznad ili u odeljku 6.2 je nepoznata.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.  
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

## 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-02970-14-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

23.11.2015.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2015.