

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vortimal, 200 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: vorikonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Jedan mililitar rastvora posle rekonstitucije sadrži 10 mg vorikonazola. Nakon rekonstitucije potrebno je dalje razblaživanje pre primene.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži 88,7 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.
Beli do skoro beli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vorikonazol, derivat triazola, je antigljivični lek širokog spektra dejstva i indikovano je za primenu kod odraslih i dece uzrasta od 2 godine i starije za:

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

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija treba pratiti i korigovati, ako je potrebno, pre započinjanja i tokom primene terapije vorikonazolom (videti odeljak 4.4).

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

Lek Vortimal je u Republici Srbiji registrovan kao prašak za rastvor za infuziju, 200 mg. U slučaju potrebe za oralnom primenom vorikonazola, koristiti odgovarajući lek dostupan na tržištu Republike Srbije.

Terapija

Odrasli

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

Detaljne informacije o preporučenom doziranju se nalaze u sledećoj tabeli:

	Intravenska primena	Oralna primena	
		Pacijenti telesne mase >40 kg*	Pacijenti telesne mase < 40 kg*
Udarna doza (u prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
Doza održavanja (posle prva 24 sata)	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 odgovora i odgovora pacijenta na terapiju mikoza. Dugotrajna izloženost vorikonazolu, duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu 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 može da podnese intravensku terapiju leka u dozi od 4 mg/kg dva puta dnevno, dozu je potrebno smanjiti na 3 mg/kg dva puta dnevno.

Ako odgovor pacijenta na terapiju nije zadovoljavajući, doza održavanja se može povećati na 300 mg dva puta dnevno, kod oralne primene. Za pacijente sa telesnom masom < 40 kg, oralna doza može da se poveća na 150 mg dva puta dnevno.

Ako pacijent ne podnosi terapiju većim dozama, oralnu dozu održavanja treba postepeno smanjivati za po 50 mg do 200 mg, dva puta dnevno (ili 100 mg dva puta dnevno, za pacijente sa telesnom masom < 40 kg).

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

Deca (uzrasta od 2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti sa malom telesnom masom (uzrasta od 12 do 14 godina i < 50 kg telesne mase)

Vorikonazol treba dozirati kao kod dece jer je metabolizam vorikonazola kod ovih mlađih adolescenata sličniji metabolizmu kod dece nego kod odraslih.

Preporučeni režim doziranja je sledeći:

	Intravenska primena	Oralna primena
Udarna doza (u prva 24 sata)	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
Doza održavanja (posle prva 24 sata)	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 od 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 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.

Svi ostali adolescenti (uzrasta od 12 do 14 godina i \geq 50 kg telesne mase; uzrasta od 15 do 17 godina bez obzira na telesnu masu)

Vorikonazol treba dozirati kao kod odraslih.

Prilagođavanje doze (deca [uzrasta od 2 do < 12 godina] i mlađi adolescenti sa malom telesnom masom [uzrasta od 12 do 14 godina i < 50kg])

Ukoliko odgovor pacijenta na terapiju nije zadovoljavajući, intravenska doza se može povećavati postepeno za po 1 mg/kg. Ukoliko pacijent ne podnosi terapiju, intravensku dozu treba postepeno smanjivati za po 1 mg/kg.

Nije ispitivana primena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina sa insuficijencijom jetre ili bubrega (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 traje što je kraće moguće, u zavisnosti od rizika za razvoj invazivne gljivične infekcije (engl. *invasive fungal infection*, IFI) definisane neutropenijom ili imunosupresijom. Primena se može nastaviti najduže 180 dana nakon transplantacije u slučaju kontinuirane imunosupresije ili reakcije organizma na graft (engl. *graft versus host disease*, GvHD) (videti odeljak 5.1).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu je isti kao i za lečenje u odgovarajućim starosnim grupama. Pogledajte 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 hidroksipropilbetadexsa pri dugotrajnoj izloženosti su ograničeni (videti odeljak 5.2).

Sledeća uputstva se odnose i na terapiju i na profilaksu

Prilagođavanje doze

Pri primeni u profilaksi, prilagođavanje doze se ne preporučuje u slučaju izostanka efikasnosti ili pojave neželjenih događaja povezanih sa lečenjem. U slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem, mora se razmotriti prekid terapije vorikonazolom i primena alternativnih antimikotika (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Prilagođavanje doze u slučaju istovremene primene

Rifabutin ili fenitoin se mogu istovremeno primeniti 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 terapija vorikonazolom prekine, inicijalnu dozu efavirenza treba ponovo uvesti (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min) dolazi do akumulacije vehikuluma iz intravenske formulacije, hidroksipropilbetadeksa. Kod tih pacijenata vorikonazol treba primenjivati oralnim putem, osim ukoliko se nakon procene rizika/koristi ne utvrdi da je opravdano primeniti intravensku formulaciju. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti vrednosti kreatinina u serumu, i ukoliko dođe do njegovog porasta, treba razmotriti prelazak na oralnu primenu vorikonazola (videti odeljak 5.2).

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

Vehikulum u intravenskoj formulaciji, hidroksipropilbetadeks, podleže hemodijalizi sa klirensom od $37,5 \pm 24$ mL/min.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene vorikonazola kod pacijenata sa izmenjenim vrednostima testova funkcije jetre (aspartat-transaminaza [AST], alanin-transaminaza [ALT], alkalna fosfataza [ALP] ili ukupni bilirubin > 5 puta od gornje granice normalne vrednosti).

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Vortimal nije utvrđena kod dece mlađe od 2 godine. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8 i 5.1, ali se konkretne preporuke o doziranju ne mogu dati.

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

Način primene

Lek Vortimal se mora rekonstituisati i razblažiti (videti odeljak 6.6) pre primene 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, pimozidom ili hinidinom je kontraindikovana zato što porast koncentracije ovih lekova u plazmi može da dovede do produženja QTc intervala, a retko i do pojave *torsades de pointes* (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa rifampicinom, karbamazepinom i fenobarbitalom je kontraindikovana zato što ovi lekovi verovatno značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena standardnih doza vorikonazola sa dozama efavirenza od 400 mg ili većim jednom dnevno 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 veće dva puta na dan) je kontraindikovana, 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, je kontraindikovana, zato što povećanje koncentracije ovih lekova u plazmi može prouzrokovati ergotizam (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa sirolimusom je kontraindikovana, zato što vorikonazol verovatno značajno povećava koncentracije sirolimusa u plazmi (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa kantarionom je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Potreban je oprez kada se lek Vortimal propisuje pacijentima koji su preosetljivi na druge azole (videti takođe 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 povezana sa produženjem QTc intervala. Postoje retki slučajevi pojave *torsades de pointes* kod pacijenata koji uzimaju vorikonazol, a imaju i faktore rizika, kao što su prethodna kardiotoksična hemioterapija, kardiomiopatija, hipokalemija i istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi ovog poremećaja. Vorikonazol treba primeniti sa oprezom kod pacijenata koji imaju potencijalna proaritmijiska 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, hipomagnezija i hipokalcemija treba pratiti i korigovati, ukoliko je to potrebno, pre početka i za vreme terapije vorikonazolom (videti odeljak 4.2). U studiji sprovedenoj na zdravim dobrovoljcima ispitivao se efekat na QTc interval uz primenu pojedinačnih doza vorikonazola i do 4 puta većih od uobičajene dnevne doze. Nijedan ispitanik nije imao produženje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granične vrednosti od 500 milisekundi (videti odeljak 5.1).

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Tokom primene intravenskog oblika vorikonazola, primećene su reakcije povezane sa infuzijom, pretežno naleti crvenila praćeni osećajem vrućine i mučnina. Zavisno od težine simptoma, treba razmotriti prekid terapije (videti odeljak 4.8).

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima, opisani su slučajevi ozbiljnih hepatičnih reakcija za vreme terapije vorikonazolom (uključujući bolnički hepatitis, holestazu i fulminantnu insuficijenciju jetre, uključujući i smrtne ishode). Primećeno je da su se slučajevi hepatotoksičnih reakcija javljali uglavnom kod pacijenata u teškom opštem stanju (prvenstveno hematološki maligniteti). Prolazne hepatične reakcije, uključujući hepatitis i žuticu, javljale su se kod pacijenata bez drugih poznatih faktora rizika. Poremećaj funkcije jetre je obično bio reverzibilan nakon prekida terapije (videti odeljak 4.8).

Praćenje funkcije jetre

Pacijenti koji primaju lek Vortimal moraju se pažljivo pratiti da bi se uočili eventualni znaci hepatotoksičnosti. Kliničko praćenje treba da obuhvata laboratorijsku procenu funkcije jetre (posebno AST i ALT) na samom početku lečenja lekom Vortimal i najmanje jednom nedeljno tokom prvog meseca lečenja. Trajanje terapije treba da traje što je kraće moguće, međutim, ako se na osnovu procene odnosa korist/rizik terapija nastavi (videti odeljak 4.2), učestalost praćenja se može smanjiti na jednom mesečno ukoliko nije bilo promena u testovima funkcije jetre.

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povećani, treba prekinuti terapiju lekom Vortimal, osim ukoliko medicinska procena rizika i koristi lečenja za pacijenta opravdava nastavak terapije.

Laboratorijsko praćenje funkcije jetre treba sprovoditi i kod dece i kod odraslih.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži

- Fototoksičnost
Dodatno, primećena je veza između terapije lekom Vortimal i pojave fototoksičnosti, uključujući reakcije kao što su pege, pojava lentiga, aktinskih keratoza i pseudoporfirije. Preporučuje se da svi pacijenti, uključujući decu, izbegavaju izlaganje direktnim sunčevim zracima u toku terapije lekom Vortimal, kao i upotreba mera prevencije kao što su zaštitna odeća i zaštitine kreme sa visokim faktorom zaštite od sunca (engl. *sun protection factor*, SPF).
- Karcinom skvamoznih ćelija kože (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)
Karcinom skvamoznih ćelija kože je prijavljen kod pacijenata od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ukoliko dođe do pojave fototoksične reakcije, treba tražiti savet multidisciplinarnog tima, prekinuti terapiju lekom Vortimal i razmotriti primenu alternativnog antimikotika i uputiti pacijenta dermatologu. Dermatološku procenu treba sprovoditi sistematično i redovno, kad god se nastavlja primena leka Vortimal, da bi se omogućila rana detekcija i terapija premalignih lezija. Primenu leka Vortimal treba prekinuti ako se uoče premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih ćelija (videti odeljak Dugotrajna terapija u nastavku).
- Eksfolijativne reakcije na koži
Došlo je do pojave reakcija kao što je *Stevens-Jonson-ov* sindrom u toku terapije vorikonazolom. U slučaju pojave osipa pacijente treba pažljivo pratiti i ukoliko dođe do progresije lezija, terapiju lekom Vortimal treba prekinuti.

Dugotrajna terapija

Dugotrajna izloženost (terapija 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 Vortimal ograniči (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Karcinom skvamoznih ćelija kože (SCC) prijavljen je u vezi sa dugotrajnom terapijom vorikonazolom.

Neinfektivni periostitis sa povećanim 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 koji ukazuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog savetovanja, treba razmotriti prekid terapije lekom Vortimal.

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 da bi se uočila eventualna pojava izmenjene bubrežne funkcije. Praćenje uključuje laboratorijska ispitivanja, posebno 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) treba intenzivno pratiti za vreme terapije lekom Vortimal. U ovim kliničkim situacijama može se razmotriti praćenje vrednosti amilaze ili lipaze u serumu.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene ovog leka kod pedijatrijskih ispitanika mlađih od 2 godine nije utvrđena (videti odeljke 4.8 i 5.1). Vorikonazol je indikovao kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 godine ili starijih. Primećena je veća učestalost povećanih vrednosti enzima jetre u krvi kod pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.8). Funkciju jetre treba pratiti i kod dece i kod odraslih. Oralna bioraspoloživost 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.

- Ozbiljne dermatološke neželjene reakcije (uključujući SCC)

Učestalost fototoksičnih reakcija je veća kod pedijatrijske populacije. Budući da je prijavljen razvoj SCC-a, obavezne su stroge mere 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 poremećaji vida i periostitis), mora se razmotriti prekid terapije vorikonazolom i primena alternativnih antimikotika.

Fenitoin (CYP2C9 supstrat i snažan induktor CYP450)

Pažljivo praćenje koncentracije fenitoina se preporučuje kada se fenitoin istovremeno primenjuje sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina, osim 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 efavirentza treba smanjiti na 300 mg svakih 24 sata (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).

Rifabutin (snažan CYP450 induktor)

Pažljivo praćenje kompletne krvne slike i neželjenih reakcija na rifabutin (npr. uveitis) se preporučuje kada se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i rifabutina, osim 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 sa everolimusom se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno povećava koncentracije everolimusa. Za sada nema dovoljno podataka koji bi omogućili davanje preporuka za doziranje u ovoj situaciji (videti odeljak 4.5).

Metadon (CYP3A4 supstrat)

Stalno praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti izazvanih metadonom, uključujući i produženje QTc

intervala, se preporučuje kada se on primenjuje istovremeno sa vorikonazolom, zato što je tada koncentracija metadona u krvi veća. Možda će biti potrebno smanjenje doze metadona (videti odeljak 4.5).

Opijati kratkog dejstva (CYP3A4 supstrat)

Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog dejstva slične strukture kao alfentanil koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil), ako se primenjuju istovremeno 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 dejstva (CYP3A4 supstrat)

Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog dejstva 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_{τ} vorikonazola kod zdravih ispitanika. Nije utvrđena manja doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom se preporučuje ako se vorikonazol primenjuje posle flukonazola (videti odeljak 4.5).

Sadržaj natrijuma

Jedna bočica leka Vortimal sadrži 88,7 mg natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom primene 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, a takođe inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu da povećaju, a njihovi induktori smanje koncentracije vorikonazola u plazmi, kao što i vorikonazol ima potencijal da poveća koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP450 izoenzima.

Ukoliko nije drugačije naznačeno, studije interakcija lekova su sprovedene na zdravim odraslim ispitanicima muškog pola koji su oralno dobijali 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 treba primenjivati 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 putem 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 su prikazane u tabeli u nastavku. Smer strelice za svaki farmakokinetički parametar se zasniva na 90%-tnom intervalu pouzdanosti geometrijske srednje vrednosti, gde je (\leftrightarrow) u okviru, (\downarrow) ispod ili (\uparrow) iznad raspona od 80-125%. Zvezdica (*) ukazuje na uzajamnu interakciju. PIK_{τ} 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 prilagođavanje doze i pažljivo kliničko i/ili biološko praćenje i na kraju slučajevi kada nije utvrđena značajna farmakokinetička interakcija, ali mogu biti od kliničkog interesa u okviru terapijske oblasti.

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

<p>Rifabutin [<i>snažni CYP450 induktor</i>]</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_{max} ↓ 69% Vorikonazol PIK_{τ} ↓ 78%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol PIK_{τ} ↓ 32%</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin PIK_{τ} ↑ 331% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol PIK_{τ} ↑ 87%</p>	<p>Istovremenu primenu vorikonazola i rifabutina treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Doza održavanja vorikonazola se može povećati na 5 mg/kg intravenski, dva puta dnevno ili sa 200 mg na 350 mg oralno, dva puta dnevno (odnosno 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, kao i neželjenih reakcija rifabutina (npr. uveitis) kada se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom.</p>
<p>Rifampicin (600 mg jednom dnevno) [<i>snažni CYP450 induktor</i>]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol PIK_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [<i>snažni CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat</i>]</p> <p>Velike doze (400 mg dva puta dnevno)</p> <p>Male doze (100 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} i PIK_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66% Vorikonazol PIK_{τ} ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir PIK_{τ} ↓ 13% Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol PIK_{τ} ↓ 39%</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola sa velikim dozama ritonavira (400 mg i veće, dva puta dnevno) je kontraindikovana (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 [<i>CYP450 induktor; P-gp induktor</i>] 300 mg tri puta dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg u pojedinačkoj dozi)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Vorikonazol $PIK_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)</p>

<p>Everolimus [CYP3A4 supstrat, P-gP supstrat]</p>	<p>Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol značajno povećati koncentracije everolimusa u plazmi.</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola sa everolimusom se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno poveća koncentracije everolimusa (videti odeljak 4.4).</p>
<p>Flukonazol (200 mg jednom dnevno) [CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol PIK_τ ↑ 79% Flukonazol C_{max} nije utvrđeno Flukonazol PIK_τ nije utvrđeno</p>	<p>Nije utvrđena manja doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom se preporučuje ako se vorikonazol primenjuje posle flukonazola.</p>
<p>Fenitoin [CYP2C9 supstrat i snažni CYP450 induktor]</p> <p>300 mg jednom dnevno</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol PIK_τ ↓ 69%</p> <p>Fenitoin C_{max} ↑ 67% Fenitoin PIK_τ ↑ 81% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol PIK_τ ↑ 39%</p>	<p>Istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija fenitoina u plazmi.</p> <p>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).</p>
<p>Antikoagulansi</p> <p>Varfarin (30 mg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa 300 mg vorikonazola dva puta dnevno) [CYP2C9 supstrat]</p> <p>Ostali kumarinski lekovi koji se uzimaju oralno (npr., fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9 i CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Maksimalno povećanje vrednosti protrombinskog vremena je bilo približno dvostruko.</p> <p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentracije kumarina u plazmi što može dovesti do povećanja vrednosti protrombinskog vremena.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje vrednosti protrombinskog vremena ili nekog drugog odgovarajućeg antikoagulacionog testa, i prema tome prilagođavanje doze antikoagulansa.</p>

<p>Benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol da poveća koncentracije benzodiazepina u plazmi koji se metabolišu putem CYP3A4 i da dovede do produženog sedativnog dejstva.</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 jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $PIK_{0-\infty}$ ↑ 11 puta</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin PIK_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus PIK_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola i sirolimusa je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).</p> <p>Kada se započinje terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju ciklosporin preporučuje se da se doza ciklosporina prepolovi, a koncentracija ciklosporina pažljivo prati. Povećane koncentracije ciklosporina povezuju se sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, koncentracije ciklosporina se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p> <p>Kada se započinje sa primenom vorikonazola kod pacijenata koji već primaju takrolimus, preporučuje se da se doza takrolimusa smanji na trećinu od osnovne doze i da se koncentracija takrolimusa pažljivo prati. Povećane koncentracije takrolimusa su povezane sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, koncentracije takrolimusa se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p>

<p>Opijati dugog dejstva [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Oksikodon (10 mg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji,</p> <p>Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $PIK_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta</p>	<p>Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog dejstva koji se metabolišu putem CYP3A4 (npr. hidrokodon). Može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa opijatima.</p>
<p>Metadon (32-100 mg jednom dnevno) [CYP3A4 supstrat]</p>	<p>R-metadon (aktivan) C_{max} ↑ 31% R- metadon (aktivan) PIK_{τ} ↑ 47% S- metadon C_{max} ↑ 65% S- metadon PIK_{τ} ↑ 103%</p>	<p>Preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koja je povezana sa metadonom, uključujući produženje QTc intervala. Možda će biti potrebno smanjenje doze metadona.</p>
<p>Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) [CYP2C9 supstrati]</p> <p>Ibuprofen (400 mg pojedinačna doza)</p> <p>Diklofenak (50 mg pojedinačna doza)</p>	<p>S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $PIK_{0-\infty}$ ↑ 100%</p> <p>Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $PIK_{0-\infty}$ ↑ 78%</p>	<p>Preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koja je povezana sa primenom NSAIL. Možda će biti potrebno smanjenje doze NSAIL.</p>
<p>Omeprazol (40 mg jednom dnevno)* [CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 i CYP3A4 supstrat]</p>	<p>Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol PIK_{τ} ↑ 280% Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol PIK_{τ} ↑ 41%</p> <p>Vorikonazol može da inhibira i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi.</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze vorikonazola.</p> <p>Kada se započinje terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se da se prepolovi doza omeprazola.</p>
<p>Oralni kontraceptivi* [CYP3A4 supstrat; CYP2C19 inhibitor]</p> <p>Noretisteron/ etinilestradiol (1 mg/0,035 mg jednom dnevno)</p>	<p>Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol PIK_{τ} ↑ 61%</p> <p>Noretisteron C_{max} ↑ 15% Noretisteron PIK_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol PIK_{τ} ↑ 46%</p>	<p>Preporučuje se praćenje neželjenih reakcija povezanih sa oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane sa primenom vorikonazola.</p>

<p>Opijati kratkog dejstva [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Alfentanil (20 mikrograma/kg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa naloksonom)</p> <p>Fentanil (5 mikrograma/kg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Alfentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑ 6 puta</p> <p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Fentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog dejstva slične strukture kao alfentanil koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuje se dugotrajno i često praćenje u cilju otkrivanja respiratorne depresije i drugih neželjenih reakcija povezanih sa opijatima.</p>
<p>Statini (npr. lovastatin) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije statina u plazmi koji se metabolišu preko CYP3A4 i može dovesti do rabdomiolize.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze statina.</p>
<p>Derivati sulfoniluree (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [CYP2C9 supstrati]</p>	<p>Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije derivata sulfoniluree u plazmi i izazvati hipoglikemiju.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree.</p>
<p>Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.</p>
<p>Drugi inhibitori HIV proteaze (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [CYP3A4 supstrati i inhibitori]</p>	<p>Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> studije ukazuju da vorikonazol može da inhibira metabolizam inhibitora HIV proteaze, kao i da metabolizam vorikonazola može takođe da bude inhibiran inhibitorima HIV proteaze.</p>	<p>Možda će biti potrebno pažljivo praćenje u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.</p>
<p>Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>, NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4 supstrati, inhibitori ili CYP450 induktori]</p>	<p>Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> studije pokazuju da NNRTI mogu da inhibiraju metabolizam vorikonazola, kao što i vorikonazol može da inhibira metabolizam NNRTI. Nalazi o dejstvu efavirenza na vorikonazol ukazuju na to da metabolizam vorikonazola može da bude indukovano primenom NNRTI.</p>	<p>Možda će biti potrebno pažljivo praćenje u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.</p>
<p>Cimetidin (400 mg dva puta dnevno) [nespecifični CYP450 inhibitor i povećava pH u želucu]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol PIK_{τ} ↑ 23%</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze</p>

Digoksin (0,25 mg jednom dnevno) <i>[P-gp supstrat]</i>	Digoksin $C_{max} \leftrightarrow$ Digoksin $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje 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 prilagođavanje 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 $PIK_{\tau} \leftrightarrow$ Dejstvo vorikonazola na eritromicin, kao i azitromicin nije poznato.	Nije potrebno prilagođavanje 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 prilagođavanje doze
Prednizolon (60 mg pojedinačna doza) <i>[CYP3A4 supstrat]</i>	Prednizolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednizolon $PIK_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Nije potrebno prilagođavanje doze
Ranitidin (150 mg dva puta dnevno) <i>[povećava pH u želucu]</i>	Vorikonazol C_{max} i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje doze

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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.

Lek Vortimal se ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim ako korist za majku jasno ne prevazilazi mogući rizik za fetus.

Žene u reproduktivnom periodu

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Vortimal ima umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima 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 upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama za vreme trajanja ovih simptoma.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil vorikonazola kod odraslih se bazira na objedinjenoj bazi podataka sa više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odrasla pacijenta u terapijskim ispitivanjima) i dodatnih 270 odraslih pacijenata u ispitivanjima profilakse. Ona predstavlja heterogenu populaciju, koja sadrži pacijente sa hematološkim malignitetima, pacijente sa HIV infekcijom sa ezofagealnom kandidijazom i refraktornim gljivičnim infekcijama, pacijente bez neutropenije sa kandidemijom ili aspergilozom i zdrave dobrovoljce.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile oštećenje vida, povišena telesna temperatura, osip, povraćanje, mučnina, dijareja, glavobolja, periferni edem, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, respiratorni distress i bol u abdomenu.

Težina ovih neželjenih reakcija je uglavnom blaga do umerena. Nisu otkrivene klinički značajne razlike kada su se podaci o bezbednosti 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, kvalifikovane prema klasi sistema organa i učestalosti kod 1873 odrasle osobe iz integrisanih terapijskih studija (1603) i studija profilakse (270).

Kategorije učestalosti su izražene kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, redosled neželjenih dejstva je prikazan po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Neželjena dejstva prijavljena kod ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasa sistema organa	Veoma česta ($\geq 1/10$)	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sinuzitis	Pseudomembranozni kolitis		
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)					karcinom skvamoznih ćelija*
Poremećaji krvi i limfnog sistema		agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , leukopenija, anemija	insuficijencija koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminovana intravaskularna koagulacija	

Poremećaji imunskog sistema			hipersenzitivnost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrega, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesаница, agitacija, stanje konfuzije			
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertoniја ³ , parestezija, somnolencija, vrtoglavica	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidalni poremećaj ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	hepatična encefalopatija, <i>Guillain-Barre</i> sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida ⁶	krvarenje u retini	poremećaji optičkog nerva ⁷ , edem papile ⁸ , okulogirna kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija optičkog nerva, zamućenje kornee	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vertigo, tinitus		
Kardiološki poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produžen QT interval na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	<i>torsades de pointes</i> , kompletni atrioventrikularni blok, blok grane Hisovog snopa, nodalni ritam	
Vaskularni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	respiratorni distres ⁹	akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća			

Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečen jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Hepatobilijarni poremećaji	izmenjene vrednosti testova funkcije jetre	žutica, holestatska žutica, hepatitis ¹⁰	insuficijencija jetre, hepatomegalija, holecistitis, holelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapularni osip, pruritus, eritem	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, aktična keratoza*, pseudoporfirija, <i>erythema multiforme</i> , psorijaza, erupcija na koži izazvana lekom (engl. <i>drug eruption</i>)	kožni <i>lupus erythematosus</i> *, pege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis		periostitis*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		akutna bubrežna insuficijencija, hematurija	renalna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija	bol u grudima, edem lica ¹¹ , astenija, jeza	reakcija na mestu primene infuzije, stanje slično gripu		
Ispitivanja		povećane vrednosti kreatinina u krvi	povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti holesterola u krvi		

*Neželjene reakcije identifikovane nakon stavljanja leka u promet

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje imunsku trombocitopenijsku purpuru.

³ Uključuje potiljačnu ukočenost i tetaniju.

⁴ Uključuje hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

⁶ Videti deo „Oštećenje vida” u odeljku 4.8.

⁷ Produženi optički neuritis je prijavljen nakon stavljanja leka u promet. Videti odeljak 4.4.

⁸ Videti odeljak 4.4.

⁹ Uključuje dispneu i dispneu pri naporu.

¹⁰ Uključuje oštećenje jetre izazvano lekom, toksični hepatitis, hepatocelularno oštećenje i hepatotoksičnost.

¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i edem usta.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenja vida

Oštećenja vida (uključujući zamućen vid, fotofobiju, hloropsiju, hromatopsiju, daltonizam, cijanopsiju, poremećaje oka, oreol oko slika koje vidimo, noćno slepilo, oscilopsiju, fotopsiju, svetlucajući skotom, smanjenu oštrinu vida, blještav vid, oštećenje vidnog polja, staklaste mrlje u vidnom polju i ksantopsiju) povezani sa primenom vorikonazola su veoma često zabeležena u kliničkim ispitivanjima. Ova oštećenja vida su bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina spontano prolazi u toku 60 minuta i nisu uočena klinička značajna dugotrajna oštećenja vida. Postoje dokazi da su pri ponovnoj primeni vorikonazola ovi poremećaji slabili. Oštećenja vida su uglavnom blaga, retko rezultiraju prekidom terapije i ne izazivaju dugotrajne posledice. Oštećenja vida mogu biti udružena sa većim koncentracijama u plazmi i/ili primenom većih doza.

Mehanizam dejstva je nepoznat, iako je mesto njihovog nastanka najverovatnije u retini. U studiji na zdravim dobrovoljcima kod kojih je ispitivan uticaj vorikonazola na funkciju retine, vorikonazol je prouzrokovao smanjenje amplitude talasa na elektoretinogramu (ERG). ERG služi za merenje električne sprovodljivosti retine. ERG promene nisu progredirale tokom 29 dana od početka terapije 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 su bile veoma česte kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa vorikonazolom, ali ovi pacijenti su imali druge ozbiljne osnovne bolesti i primali su istovremeno više lekova. Većina osipa koji su se javili su uglavnom bili blage do umerene težine. Pacijenti su dobijali ozbiljne kožne reakcije, uključujuću *Stevens-Johnson*-ov sindrom (povremeno), toksičnu epidermalnu nekrolizu (retko) i *erythema multiforme* (retko) za vreme terapije vorikonazolom.

Pacijenta kod koga se javi osip treba pažljivo pratiti, a primenu leka Vortimal obustaviti u slučaju progresije lezija. Prijavljene su i fotosenzitivne reakcije, kao što su pege, lentigo aktinična keratoza, 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 incidencija povećanja vrednosti transaminaza u > 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti (ne mora se obavezno smatrati neželjenim događajem) u kliničkim ispitivanjima vorikonazola iznosi 18% (319/1768) kod odraslih i 25,8% (73/283) kod pedijatrijskih ispitanika koji su primali vorikonazol u kombinovanu terapijsko-profilaktičku svrhu. Moguće je da su izmenjene vrednosti testova za procenu funkcije jetre bile povezane sa većim koncentracijama u plazmi i/ili većim dozama. Većina odstupanja od normalnih vrednosti funkcionalnih testova jetre su ili prolazila za vreme terapije bez prilagođavanja doze ili posle prilagođavanja doze, uključujući prekid terapije.

Primena vorikonazola je bila udružena sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti kod pacijenata sa drugim ozbiljnim osnovnim oboljenjima. Ovo uključuje slučajeve žutice, hepatitisa i hepatične insuficijencije koja može imati smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Kod zdravih ispitanika je za vreme intravenske infuzije vorikonazola nastupila pojava anafilaktoidnih

reakcija, uključujući nalete crvenila praćene osećajem vrućine, groznicu, znojenje, tahikardiju, stezanje u grudima, dispneu, nesvesticu, mučninu, svrab i osip. Simptomi su se pojavili odmah po započinjanju infuzije (videti odeljak 4.4).

Profilaksa

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost vorikonazola je ispitivana kod 288 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 2 do < 12 godina (169) i uzrasta od 12 do <18 godina (119) koji su primali vorikonazol u profilaktičke svrhe (183) i terapijske svrhe (105) u kliničkim ispitivanjima. Bezbednost primene vorikonazola je ispitivana i kod 158 dodatnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina u okviru *compassionate use* programa. Uopšteno, bezbednosni profil vorikonazola kod pedijatrijske populacije je bio sličan kao kod odraslih. Međutim, trend veće učestalosti prijavljivanja neželjenih događaja povećanja vrednosti enzima jetre u krvi, tokom kliničkih ispitivanja, primećen je kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle (14,2% porast vrednosti transaminaza kod pedijatrijske populacije u poređenju sa 5,3% kod odraslih). Postmarketinški podaci pokazuju da se reakcije na koži (naročito eritem) mogu javiti češće u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih. Kod 22 pacijenta mlađa od 2 godine koji su primili vorikonazol u okviru *compassionate use* programa, prijavljene su sledeće neželjene reakcije (za koje povezanost sa vorikonazolom ne može biti isključena): fotosenzitivna reakcija (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povećanje vrednosti bilirubina u krvi (1), povećane 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima su opisana 3 slučajna predoziranja. Sva su zabeležena kod pedijatrijskih pacijenata, 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 šifra: J02AC03

Mehanizam dejstva

Vorikonazol je triazolski antimikotik. Primarni mehanizam dejstva 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.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

U 10 terapijskih studija, medijana prosečnih koncentracija u plazmi pojedinačnih ispitanika u okviru studija je bila 2425 nanograma/mL (interkvartilni opseg od 1193 do 4380 nanograma/mL), dok je medijana 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 studijama nije utvrđena i ova korelacija nije ispitivana u studijama profilakse.

Farmakokinetičke-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 studijama 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 novootkrivenih 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. marneffei*, *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 značajna 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 dostupni, treba prilagoditi 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 iz roda *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 (engl. *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> ¹	0,125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0.125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Nedovoljno dokaza	
<i>Candida krusei</i> ³	Nedovoljno dokaza	
Ostale vrste iz roda <i>Candida</i> ⁴	Nedovoljno dokaza	

¹Sojevi 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.

²U kliničkim studijama, odgovor na vorikonazol kod pacijenata sa infekcijom *C. glabrata* je bio 21% slabiji u odnosu na pacijente sa infekcijom izazvanom *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. *In vitro* podaci pokazuju blago povećanje rezistencije vorikonazola na *C. glabrata*.

³U kliničkim studijama, odgovor na vorikonazol u infekcijama izazvanim *C. krusei* je bio 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*.

⁴EUCAST nije odredio granične vrednosti za vorikonazol nezavisno od vrste gljivica.

Kliničko iskustvo

Uspešan ishod u ovom odeljku je definisan 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. Medijana trajanja intravenske terapije vorikonazolom je bila 10 dana (raspon 2-85 dana). Nakon intravenske terapije vorikonazolom, medijana trajanja terapije oralnim oblikom vorikonazola je iznosila 76 dana (raspon 2-232 dana).

Zadovoljavajući opšti odgovor (potpuno ili parcijalno povlačenje svih simptoma, znakova, radiografskih/bronhoskopskih promena prisutnih na početku) je uočen kod 53% pacijenata lečenih vorikonazolom, u odnosu na 31% pacijenata lečenih komparatorom. 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.

Ova studija je potvrdila nalaze jedne ranije sprovedene, prospektivno dizajnirane studije gde je dobijen pozitivan ishod kod ispitanika sa faktorima rizika za lošu prognozu, uključujući reakciju organizma na graft (engl. *graft versus host disease*, GvHD), a naročito cerebralne infekcije (obično udružene sa skoro 100%-tnom smrtnošću).

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

Kandidemija kod pacijenata bez neutropenije

U otvorenoj, komparativnoj studiji 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 studiju, 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 bili isključeni iz studije. Medijana trajanja terapije je iznosila 15 dana u obe terapijske grupe. U primarnoj analizi, uspešan odgovor je procenjen od strane nezavisne Komisije za procenu podataka (engl. *Data Review Committee*, DRC), koja nije znala koji su lek ispitanici uzimali, 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 su smatrani terapijskim neuspehom. U ovoj analizi uspešan odgovor je utvđen kod 41% pacijenata u obe terapijske 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 režimu amfotericinom B nakon koga sledi flukonazol.

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

Vremenska tačka	Vorikonazol (N=248)	Amfotericin B→flukonazol (N=122)
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 refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

Studija je obuhvatila 55 pacijenata sa ozbiljnim refraktornim 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 je dobijen kod 3/3 slučajeva za *C. krusei* (potpun odgovor) i 6/8 slučajeva za *C. glabrata* (5 potpunih, 1 parcijalni odgovor). Podaci o kliničkoj efikasnosti su bili 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 je postignut 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. prolificans*. 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 su imali infekciju prouzrokovanu sa nekoliko mikroorganizama; a 2 od njih je imalo uspešan ishod.

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

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija (engl. *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 otvorenoj, komparativnoj, multicentričnoj studiji 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* (engl. *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. Medijana trajanja profilakse ispitivanim lekom je bila 96 dana za vorikonazol i 68 dana za itrakonazol u MITT grupi.

Stope uspeha i drugi sekundarni parametri praćenja ishoda su predstavljeni u sledećoj tabeli:

Parametri praćenja ishoda ispitivanja	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlike u proporcijama i 95%-tni interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i> , 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 parametar praćenja ishoda ispitivanja

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

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

AML

Parametri praćenja ishoda ispitivanja	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlike u proporcijama i 95%-tni interval pouzdanosti (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 parametar praćenja ishoda ispitivanja

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

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

Mijeloablativni postupci lečenja

Parametri praćenja ishoda ispitivanja	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlike u proporcijama i 95%-tni interval pouzdanosti (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 parametar praćenja ishoda 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 otvorenoj, nekomparativnoj, multicentričnoj studiji kod odraslih primalaca sa alogenom HSCT sa prethodno dokazanom ili verovatnom IFI. Primarni parametar praćenja ishoda ispitivanja je bio 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. Medijana trajanja profilakse ispitivanim lekom je bila 95,5 dana u MITT grupi.

Dokazana ili verovatna IFI se razvila 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 pacijenta je primalo vorikonazol duže od 6 meseci.

Pedijatrijska populacija

Pedeset tri pedijatrijska pacijenta uzrasta od 2 do <18 godina je lečeno vorikonazolom u dva prospektivna, otvorena, nekomparativna, multicentrična klinička ispitivanja. Jedna studija je uključila 31 pacijenta sa mogućom, dokazanom ili verovatnom invazivnom aspergilozom (IA), od kojih je 14 pacijenata imalo

dokazanu ili verovatnu IA i bilo je uključeno u MITT analizu efikasnosti. Druga studija je uključila 22 pacijenta sa invazivnom kandidijazom uključujući i kandidemiju (ICC) i ezofagelanu kandidijazu (EC) koje su zahtevale ili primarnu ili *salvage* terapiju (terapija koja se primenjuje kad pacijent ne odgovori na primarnu terapiju), od kojih je 17 pacijenata bilo uključeno u MITT analizu efikasnosti. Kod pacijenata sa IA, ukupna stopa globalnog odgovora na terapiju u 6 nedelji je iznosila 64,3% (9/14), globalna stopa odgovora za pacijente uzrasta od 2 do < 12 godina je iznosila 40% (2/5), a 77,8% (7/9) za pacijente uzrasta od 12 do < 18 godina. Za pacijente sa ICC, globalna stopa odgovora na kraju terapije je iznosila 85,7% (6/7), a za pacijente sa EC globalna stopa odgovora na kraju terapije je iznosila 70% (7/10). Ukupna stopa odgovora (ICC i EC kombinovano), iznosila je 88,9% (8/9) za uzrast od 2 do < 12 godina i 62,5% (5/8) za uzrast od 12 do < 18 godina.

Kliničke studije u kojima je ispitivan QTc interval

U placebo-kontrolisanoj, randomizovanoj, ukrštenoj studiji sa pojedinačnom dozom, na zdravim dobrovoljcima, procenjavano je dejstvo tri oralne doze vorikonazola i ketokonazola na QTc interval. Placebo korigovano prosečno maksimalno produženje QTc intervala u odnosu na početne vrednosti je iznosilo 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

Farmakonetika vorikonazola je okarakterisana na zdravim ispitanicima, posebnim 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 limfatičnog ili hematopoetskog tkiva) u saglasnosti su sa podacima uočenim 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 τ). 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. 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, koncentracije u plazmi približne ravnotežnim se postižu u okviru prvih 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 (250 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 τ 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 obimnu 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.

Biotransformacija

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

Postoje velike interindividualne razlike u farmakokinetici vorikonazola.

In vivo studije su ukazale 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%. Studije sprovedene na populaciji zdravih ispitanika bele rase i Japanaca pokazale su da spori metabolizeri imaju u proseku 4-puta veću izloženost (PIK_{τ}) vorikonazolu nego odgovarajući homozigotni brzi metabolizeri. Ispitanici koji su heterozigotni brzi metabolizeri imaju u proseku 2-puta veću izloženost vorikonazolu 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.

Nakon primene doze radioaktivno obeleženog vorikonazola, približno 80% radioaktivnosti se pojavljuje u urinu posle višestruke primene intravenske doze i 83% posle višestruke primene oralne doze. Većina (>94%) ukupne radioaktivnosti se izlučuje 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 posebnim grupama pacijenata

Pol

U jednoj studiji višestrukih oralnih doza, C_{max} i PIK_{τ} kod zdravih mlađih žena su bili 83%, odnosno 113% veći nego kod zdravih mlađih muškaraca (18-45 godina). U istoj studiji, nije bilo značajnih razlika u C_{max} i PIK_{τ} između zdravih starijih muškaraca i zdravih starijih žena (≥ 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 neophodno prilagođavanje doze u zavisnosti od pola.

Starije osobe

U studiji višestrukih oralnih doza C_{max} i PIK_{τ} kod zdravih starijih muškaraca (≥ 65 godina) su bile 61%, odnosno 86% veće, nego kod mlađih zdravih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabeležene značajne razlike u C_{max} i PIK_{τ} kod zdravih starijih osoba ženskog pola (≥ 65 godina) i zdravih mlađih osoba ženskog pola (18-45 godina).

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

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze kod dece i adolescenata se zasnivaju 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 pedijatrijske farmakokinetičke studije je procenjena 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 jednoj farmakokinetičkoj studiji 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 upotreba 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_{τ}) kod dece posle primene intravenske udarne doze od 9 mg/kg bila uporediva sa onom 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 raspolazu 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 bioraspodivnost može biti ograničena. U tom slučaju, preporučuje se intravenska primena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu kod većine adolescenata je bila uporediva sa onom kod odraslih koji su primali isti režim doziranja. Međutim, uočena je manja izloženost vorikonazolu kod nekih mlađih adolescenata sa malom telesnom masom u poređenju sa odraslima. 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

U studiji gde su ispitanici sa normalnom funkcijom bubrega i blagim (klirens kreatinina 41 - 60 mL/min) do teškim (klirens kreatinina < 20 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega primali pojedinačnu dozu od 200 mg oralno vorikonazola, nije bilo značajnih promena u farmakokinetici vorikonazola usled prisutnog oštećenja funkcije bubrega. Vezivanje vorikonazola za proteine plazme je bilo slično kod ispitanika sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega. Videti preporuke za doziranje i praćenje u odeljcima 4.2 i 4.4.

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, farmakokinetički profil hidroksipropilbetadeksa, pomoćne supstance leka Vortimal, 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 funkcije bubrega, vrednosti poluvremena eliminacije su približno dva, četiri i šest puta povećane u odnosu na normalne vrednosti. Kod ovih pacijenata, sukcesivne infuzije mogu da dovedu do akumulacije hidroksipropilbetadeksa do postizanja ravnotežnog stanja. Hidroksipropilbetadeks se uklanja hemodijalizom, sa klirensom od $37,5 \pm 24$ mL/min.

Oštećenje funkcije jetre

Posle pojedinačne oralne doze (200 mg), PIK_{τ} 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 jednoj studiji višestrukih oralnih doza, PIK_{τ} 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. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti ponovljenih doza vorikonazola pokazale su da je jetra ciljni organ. Hepatotoksičnost se pojavila pri nivoima izloženosti u plazmi koji su slični 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. Konvencionalne studije bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti ili karcinogenog potencijala nisu otkrile poseban rizik za ljude.

U studijama 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 studiji 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 posledničnim mortalitetom kod majki i smanjenim perinatalnim preživljavanjem mladunčadi. Dejstva na porođaj su verovatno posredovana mehanizmima specifičnim za vrstu, uključujući smanjenje nivoa estradiola, i u saglasnosti su sa onima koja su već otkrivena 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

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

6.2. Inkompatibilnost

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

Lekovi iz krvi i kratkotrajna infuzija koncentrovanih rastvora elektrolita:

Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija treba korigovati pre početka terapije vorikonazolom (videti odeljke 4.2 i 4.4). Lek Vortimal se ne sme primenjivati istovremeno sa bilo kojim lekom iz krvi ili bilo kojom kratkotrajnom infuzijom koncentrovanih rastvora elektrolita, čak iako se dve infuzije daju preko odvojenih linija.

Totalna parenteralna ishrana:

Totalna parenteralna ishrana (TPI) ne mora da se prekida u slučaju istovremene primene sa lekom Vortimal, 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 Vortimal. Lek Vortimal 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 sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora je potvrđena za 72 h na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) i u frižideru (2 °C – 8 °C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, jednom pripremljen, ovaj lek 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 °C do 8 °C (u frižideru), osim ako se rekonstitucija ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna bočica od stakla hidrolitičke otpornosti tip I (25 mL zapremine) sa čepom od hlorobutil gume tip I sa aluminijumskom kapicom i plastičnim poklopcem (*flip-off*).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena 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)

Sadržaj jedne bočice (prašak) se rekonstituiše sa oko 20 mL vode za injekcije ili 0,9% (9 mg/mL) natrijum-hlorid, rastvora za infuziju da bi se dobila ekstraktabilna zapremina od 20 mL bistrog koncentrovanog rastvora koji sadrži 10 mg/mL vorikonazola. Odbaciti bočicu leka Vortimal, ako vakuum ne dozvoljava da se rastvarač ubrizga u bočicu. Lek Vortimal, prašak za rastvor za infuziju je namenjen 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 do 5 mg/mL.

Zapremine Vortimal, koncentrovanog rastvora (10 mg/mL) potrebne za pripremu finalne koncentracije za primenu leka

Telesna masa (kg)	Zapremina koncentrovanog rastvora Vortimal (10 mg/mL) potrebna za dozu od:				
	3 mg/kg (broj bočica)	4 mg/kg (broj bočica)	6 mg/kg (broj bočica)	8 mg/kg (broj bočica)	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 (2)
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 (10 mg/mL) može da se razblaži sa sledećim rastvorima za infuziju:

0,9% (9 mg/mL) natrijum-hlorid, rastvor za injekciju
Compound Sodium Lactate, rastvor za intravensku infuziju
5% glukoza, rastvor za intravensku infuziju i Ringerov rastvor sa laktatom za intravensku infuziju
5% glukoza, rastvor za intravensku infuziju i 0,45% natrijum-hlorid, rastvor za intravensku infuziju
5% glukoza, rastvor za intravensku infuziju
5% glukoza u 20 mEq kalijum-hloridu, rastvor za intravensku infuziju
0,45% natrijum-hlorid, rastvor za intravensku infuziju
5% glukoza i 0,9% natrijum-hlorid, rastvor za intravensku infuziju

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

LIFE PHARMA DOO, Beogradskog Bataljona 4, Beograd - Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 515-01-03176-17-001 od 18.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2019.