

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ademola[®], 200 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: vorikonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ademola, prašak za rastvor za infuziju, 200 mg:

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Jedan mililitar rastvora posle rekonstitucije sadrži 10 mg vorikonazola (*videti odeljak 6.6*).

Nakon rekonstitucije potrebno je dalje razblaženje pre primene.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Beli do skoro beli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ademola je antigljivični lek širokog spektra dejstva iz grupe triazola, indikovano za primenu kod odraslih i dece uzrasta od 2 godine i stariju za:

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

Lek Ademola 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 lek Ademola primenjuje maksimalnom brzinom od 3 mg/kg na sat, tokom 1 do 3 sata.

Lek Ademola 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 leka Ademola, 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, ukoliko je klinički indikovano.

Detaljne informacije o preporučenom doziranju se nalaze u sledećoj tabeli:

	Intravenska primena	Oralna primena	
		Pacijenti od ≥ 40 kg*	Pacijenti < 40 kg*
Udarina 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

*Odnosi se takođe na pacijente uzrasta 15 godina i starije

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što kraće u zavisnosti od kliničkog i mikološkog odgovora pacijenta. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu, duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa koristi i rizika (*videti odeljke 4.4 i 5.1*).

Prilagođavanje doze (odrasli)

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

Ako odgovor pacijenta na terapiju nije zadovoljavajući, doza održavanja može se 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 kod profilakse pogledajte tekst ispod.

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

Vorikonazol se dozira kao kod dece jer je metabolizam vorikonazola kod mladih adolescenata sličniji metabolizmu kod dece nego kod odraslih.

Preporučuje se sledeći režim doziranja:

	Intravenska primena	Oralna primena
Udarina 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: navedeni režim doziranja zasniva se 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.

Ostali adolescenti (uzrasta od 12 do 14 godina i ≥ 50 kg telesne mase; uzrasta od 15 do 17 godina, bez obzira na telesnu masu)

Vorikonazol se dozira kao kod odraslih pacijenata.

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

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

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 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 se primenjivati najviše 100 dana. Profilaksa treba da traje što kraće, u zavisnosti od rizika za razvoj invazivne gljivične infekcije (eng. *invasive fungal infection*, IFI) definisane neutropenijom ili imunosupresijom. Sme se nastaviti najviše 180 dana nakon transplantacije samo u slučaju kontinuirane imunosupresije ili odbacivanja grafta (eng. *graft versus host disease*, GvHD) (*videti odeljak 5.1*).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu je isti kao u terapiji kod odgovarajućih starosnih grupa.

Pogledajte tabelu za preporučeno doziranje u tekstu iznad.

Trajanje profilakse

Bezbednost i efikasnost upotrebe vorikonazola duže od 180 dana nije adekvatno ispitana u kliničkim studijama.

Upotreba vorikonazola u profilaksi duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa korist i rizik (*videti odeljke 4.4 i 5.1*).

Sledeće informacije se odnose i na terapiju i na profilaksu

Prilagođavanje doze

Kod primene u profilaksi, nije preporučljivo prilagođavanje doze u slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem ili izostanka efikasnosti. U slučaju da se jave neželjeni događaji povezani sa lečenjem, treba razmotriti prekid terapije vorikonazolom i upotrebu alternativnog antimikotika (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

Prilagođavanje doze u slučaju istovremene primene

Rifabutin ili fenitoin mogu se istovremeno primeniti sa vorikonazolom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski, dva puta na dan, *videti odeljke 4.4 i 4.5*.

Efavirenz se može istovremeno primeniti sa vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza smanji za 50%, odnosno na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, treba vratiti početnu dozu leka efavirenz (*videti odeljke 4.4. i 4.5*).

Stariji pacijenti

Nije potrebno posebno podešavanje režima doziranja 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, hidropsipropilbetadeksa. Ovim pacijentima treba dati 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 koncentracije 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. Ipak, četvoročasovnom hemodijalizom ne uklanja se dovoljna količina vorikonazola koja bi opravdala prilagođavanje doze.

Oštećenje 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 kod ove populacije pacijenata (*videti odeljak 5.2*).

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

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

Primena vorikonazola je 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 funkcije jetre sme primenjivati samo ako 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 leka Ademola 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.

Način primene

Lek Ademola 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, pimozidom ili hinidinom, jer porast koncentracije ovih lekova u plazmi može da dovede do produženja QTc intervala 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).

Kontraindikovana je istovremena primena sa velikim dozama ritonavira (400 mg i veće 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, je kontraindikovana jer povećanje koncentracije ovih lekova u plazmi može prouzrokovati ergotizam (videti odeljak 4.5).

Kontraindikovana je istovremena primena sa sirolimusom, jer vorikonazol verovatno dovodi do značajnog povećanja koncentracija 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 Ademola 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 kardiotskična 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 Ademola 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 Ademola 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 rezultatima funkcionalnih testova jetre.

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

Praćenje funkcije jetre treba sprovoditi i kod dece i odraslih.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži

- Fototoksičnost

Dodatno vorikonazol se povezuje sa pojavom fototoksičnosti, uključujući efelide, lentigo, aktiničnu keratozu i pseudoporfiriju. Preporučuje se da svi pacijenti, uključujući decu, izbegavaju direktno izlaganje sunčevim zracima u toku terapije lekom Ademola, i da sprovode mere prevencije poput zaštitne odeće i sredstva za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom (*sun protection factor* - SPF).

- Karcinom skvamoznih ćelija kože (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)

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, razmotriti prekid terapije lekom Ademola i primenu alternativnog antimikotika i uputiti pacijenta dermatologu. Dermatološku procenu treba sprovoditi sistemski i redovno, ukoliko se, uprkos pojavi lezija povezanih sa fototoksičnošću, nastavlja sa primenom leka Ademola, da bi se obezbedila rana detekcija i terapija premalignih lezija. U slučaju otkrivanja premalignih kožnih lezija ili karcinoma svamoznih ćelija, treba prekinuti primenu leka Ademola (*videti dalje u tekstu "Dugotrajna terapija"*).

- Teške neželjene reakcije na koži

Za vreme primene vorikonazola zabeležene su teške neželjene reakcije na koži koje mogu biti životno-ugrožavajuće ili sa fatalnim ishodom, kao što su *Stevens Johnson-ov* sindrom, toksična epidermalna nekroliza *TEN* i *DRESS* sindrom (reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima).

U slučaju pojave osipa pacijente treba pažljivo pratiti i ukoliko dođe do progresije lezija, terapiju lekom Ademola treba prekinuti.

Neželjeni događaji vezani za nadbubrežnu žlezdu

Zabeležena je insuficijencija nadbubrežne žlezde kod pacijenata koji primaju druge azole (npr. ketokonazol). Kod pacijenata koji su primali vorikonazol zabeleženi su reverzibilni slučajevi insuficijencije nadbubrežne žlezde.

Pacijente na dugotrajnoj terapiji vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući inhalacijske kortikosteroide, npr. budesonid i intranazalni kortikosteroide) treba pažljivo pratiti zbog eventualne pojave disfunkcije kore nadbubrežne žlezde tokom lečenja i kada se terapija vorikonazolom prekine.

Dugotrajna terapija

Dugotrajna primena (lečenje ili profilaksa) duže od 180 dana (6 meseci), zahteva pažljivu procenu odnosa korist/rizik i iz tog razloga lekari treba da razmotre potrebu da se izloženost leku Ademola ograniči (*videti odeljke 4.2 i 5.1*).

Karcinom skvamoznih ćelija kože (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC) je prijavljen u vezi sa dugotrajnom primenom vorikonazola.

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 Ademola.

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, 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 [HSCT]) treba intenzivno pratiti za vreme terapije lekom Ademola. 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 indikovano kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 godine ili starijih. Zabeležena je češća pojava povećanih vrednosti enzima jetre u krvi kod pedijatrijske populacije (*videti odeljak 4.8*). Funkciju jetre treba pratiti 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.

- Ozbiljne neželjene reakcije na koži (uključujući SCC)

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 na koži kao što su lentigo ili pege, uzrokovane fotostarenjem, 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, teško ili produženo oštećenje vida i periostitis), mora se razmotriti prekid terapije lekom Ademola 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*).

Naloksegol (CYP3A4 supstrat)

Ne preporučuje se istovremena primena vorikonazola i naloksegola, jer se očekuje da će vorikonazol značajno povećati koncentracije naloksegola. Trenutno 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_t 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*).

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, posebno lekova koji se metabolišu putem CYP3A4 izoenzima jer je vorikonazol snažan inhibitor CYP3A4 iako je porast PIK zavistan od supstrata (*videti donju tabelu*).

Ako nije navedeno drugačije, ispitivanja interakcija lekova su sprovedena kod zdravih odraslih ispitanika muškog pola koji su oralno primali 200 mg vorikonazola, dva puta dnevno pri ponovljenom doziranju do postizanja stanja ravnoteže. Ovi rezultati su važni 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, pimoziid) 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_{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 kod kojih nema značajne farmakokinetičke interakcije, 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, pimoziid, 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 (<i>videti odeljak 4.3</i>)
Karbamazepin i barbiturati dugog delovanja (npr. fenobarbital, mefobarbital) <i>[snažni CYP450 induktori]</i>	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog delovanja verovatno značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindikovano (<i>videti odeljak 4.3</i>)
Efavirenz (ne-nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) <i>[CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat]</i>		
Efavirenz 400 mg jednom dnevno istovremeno primenjen sa 200 mg vorikonazola dva puta dnevno*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz PIK_{τ} \uparrow 44% Vorikonazol C_{max} \downarrow 61% Vorikonazol PIK_{τ} \downarrow 77%	Primena standardne doze vorikonazola sa dozom efavirenta od 400 mg jednom dnevno ili većom je kontraindikovana (<i>videti odeljak 4.3</i>).
Efavirenz 300 mg jednom dnevno, istovremeno primenjen sa 400 mg vorikonazola dva puta dnevno*	U poređenju sa efavirenzom 600 mg jednom dnevno, Efavirenz C_{max} \leftrightarrow Efavirenz PIK_{τ} \uparrow 17% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} \uparrow 23% Vorikonazol PIK_{τ} \downarrow 7%	Vorikonazol se može primenjivati istovremeno sa efavirenzom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg dva puta dnevno i doza efavirenta smanji na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, treba se vratiti na početnu dozu efavirenta (<i>videti odeljak 4.2 i 4.4</i>).

Ergot alkaloidi (npr. ergotamin i dihidroergotamin) [CYP3A4 supstrati]	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)
Rifabutin [snažni CYP450 induktor]	300 mg jednom dnevno 300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 350 mg dva puta dnevno)* 300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*	Vorikonazol C _{max} ↓69% Vorikonazol PIK _τ ↓78% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C _{max} ↓4% Vorikonazol PIK _τ ↓32% 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%
Rifampicin (600 mg jednom dnevno) [snažni CYP450 induktor]	Vorikonazol C _{max} ↓93% Vorikonazol PIK _τ ↓96%	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažni CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat]	Velike doze (400 mg dva puta dnevno) Male doze (100 mg dva puta dnevno)*	Istovremena primena vorikonazola sa velikim dozama ritonavira (400 mg i više, dva puta dnevno) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). 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.
Kantarion [CYP450 induktor; P-gp induktor]	300 mg tri puta dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg u pojedinačnoj dozi)	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)
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)
Naloksegol [CYP3A4 supstrat]	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol značajno povećati koncentracije naloksegola u plazmi.	Ne preporučuje se istovremena primena vorikonazola i naloksegola, jer nema dovoljno podataka koji bi omogućili davanje preporuka za primenu naloksegola u ovoj situaciji (videti odeljak 4.4).
Flukonazol (200 mg jednom dnevno) [CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor]	Vorikonazol C_{max} ↑57% Vorikonazol PIK_{τ} ↑79% Flukonazol C_{max} nije utvrđeno Flukonazol PIK_{τ} 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_{τ} ↓69% 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%	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).
Letermovir [CYP2C9 i CYP2C19 induktor]	Vorikonazol C_{max} ↓39% Vorikonazol PIK_{0-12} ↓44% Vorikonazol C_{12} ↓51%	Ako se istovremena primena vorikonazola sa letermovinom ne može izbeći, preporučuje se praćenje gubitka efikasnosti vorikonazola
Antikoagulansi		

<p>Varfarin (30 mg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa 300 mg vorikonazola dva puta dnevno) [CYP2C9 supstrat]</p> <p>Ostali oralni kumarinski lekovi (npr. fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9 i CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Maksimalno produženje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko.</p> <p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentracije kumarina u plazmi što može dovesti do produženja protrombinskog vremena.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili nekog drugog odgovarajućeg antikoagulacionog testa, i prema tome prilagođavanje doze antikoagulansa.</p>
<p>Ivakaftor [CYP3A4 supstrat]</p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentracije ivakaftora u plazmi što može dovesti do neželjenih dejstava</p>	<p>Preporučuje se smanjenje doze ivakaftora</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>Tolvaptan [CYP3A supstrat]</p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol značajno povećati koncentracije tolvaptana u plazmi</p>	<p>Ukoliko se istovremena primena vorikonazola i tolvaptana ne može izbeći, preporučuje se smanjenje doze tolvaptana</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 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 počne terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju ciklosporin preporučuje se da se doza ciklosporina prepolovi i 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 počne sa primenom vorikonazola kod pacijenata koji već primaju takrolimus, preporučuje se da se doza takrolimusa smanji na</p>

		trećinu od osnovne doze i da se koncentracija takrolimusa pažljivo prati. Povećana koncentracija takrolimusa povezuje se sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, koncentracija takrolimusa se mora 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-∞} ↑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 _τ ↑47% S- metadon C _{max} ↑65% S- metadon PIK _τ ↑103%	Preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koja je povezana sa metadonom, uključujući produženje QTc intervala. Možda će biti potrebno 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-∞} ↑100% Diklofenak C _{max} ↑114% Diklofenak PIK _{0-∞} ↑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 _τ ↑280% Vorikonazol C _{max} ↑15% Vorikonazol PIK _τ ↑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.	Nije potrebno 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 smanji za pola doza omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [CYP3A4 supstrat; CYP2C19 inhibitor] Noretisteron/etinilestradiol	Etinilestradiol C _{max} ↑36% Etinilestradiol PIK _τ ↑61% Noretisteron C _{max} ↑15% Noretisteron PIK _τ ↑53%	Preporučuje se praćenje neželjenih reakcija povezanih sa oralnim kontraceptivima, koje mogu

(1 mg/0,035 mg jednom dnevno)	Vorikonazol C_{max} ↑14% Vorikonazol PIK_{τ} ↑46%	nastupiti uz one povezane sa primenom vorikonazola.
Opijati kratkog delovanja [CYP3A4 supstrati] 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) [CYP3A4 supstrati]	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, glipizid, gliburid) [CYP2C9 supstrati]	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) [CYP3A4 supstrati]	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 proteaza (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [CYP3A4 supstrati i inhibitor]	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)* [CYP3A4 supstrati, inhibitori ili CYP450 induktori]	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) [nespecifični CYP450 inhibitor i povećava pH u želucu]	Vorikonazol C_{max} ↑18% Vorikonazol PIK_{τ} ↑23%	Nije potrebno prilagođavanje doze
Digoksin (0,25 mg jednom dnevno) [P-gp supstrat]	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin PIK_{τ} ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Indinavir (800 mg tri puta dnevno) [CYP3A4 inhibitor i supstrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir PIK_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol PIK_{τ} ↔	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 $PIK_t \leftrightarrow$ Vorikonazol C_{max} i $PIK_t \leftrightarrow$ Efekat vorikonazola na eritromicin kao i na azitromicin nije poznat.	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
Kortikosteroidi Prednizolon (60 mg pojedinačna doza) <i>[CYP3A4 supstrat]</i>	Prednizolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednizolon $PIK_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Nije potrebno prilagođavanje doze Pacijente na dugotrajnoj terapiji vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući inhalacione kortikosteroide, npr. budesonid i intranazalni kortikosteroidi) treba pažljivo pratiti zbog eventualne pojave disfunkcije kore nadbubrežne žlezde tokom lečenja i kada se terapija vorikonazolom prekine (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Ranitidin (150 mg dva puta dnevno) <i>[povećava pH u želucu]</i>	Vorikonazol C_{max} i $PIK_t \leftrightarrow$	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.

Ademola 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 Ademola.

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 Ademola ima umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja 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 kod više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odraslih pacijenata u terapijskim ispitivanjima i 270 odraslih pacijenata u ispitivanjima profilakse). Ona predstavlja heterogenu populaciju, koja sadrži pacijente sa hematološkim malignitetima, pacijente sa HIV infekcijom sa ezofagealnom kandidijazom i refraktarnim gljivičnim infekcijama, pacijente bez neutropenije sa kandidemijom ili aspergilozom i zdrave dobrovoljce.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile smetnje u vidu, povišena telesna temperatura, osip, povraćanje, mučnina, dijareja, glavobolja, periferni edemi, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, respiratorni distress 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, neželjene reakcije svih uzroka i učestalosti, koje su zabeležene kod 1873 odraslih, ukupno iz terapijskih (1603) i profilaktičkih (270) studija, klasifikovane su prema organskim sistemima i date u niže navedenoj tabeli.

Kategorije učestalosti su izražene kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana odgovarajućim redosledom po kriterijumu od ozbiljnijih ka manje ozbiljnim.

Neželjena dejstva prijavljena kod ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasifikacija 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 iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Sinuzitis	Pseudomembranozni kolitis		
Neplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)					Karcinom skvamoznih ćelija*
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , leukopenija, anemija	Depresija 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, nesanica, agitacija, konfuzno stanje			
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Konvulzija, sinkopa, tremor, hipertoniya 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		Supraventrikularne aritmije, tahikardija, bradikardija	Ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produženje QT intervala 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, opstipacija, 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, pruritis, eritem	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom ⁸ , fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	Toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) ⁸ angioedem, aktinička keratoza*, pseudoporfirija, <i>eritema multiforme</i> , psorijaza, alergijska reakcija na koži	Kožni eritema-tozni lupus*, efelide*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima	Artritis		Periostitis*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Akutna renalna insuficijencija, hematurija	Renalna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Bol u grudima, otok lica ¹¹ , astenija, drhtavica	Reakcija na mestu primene, bolest slična gripu		
Ispitivanja		Povećana vrednost kreatinina u krvi	Povećana vrednost uree u krvi, povećana vrednost holesterola u krvi		

*Neželjene reakcije zabeležene nakon stavljanja leka u promet

¹ uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju

² uključuje imunsku trombocitopenijsku purpuru

³ uključuje rigiditet vrata i tetaniju

⁴ uključuje hipoksičko-ishemijsku encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju

⁵ uključuje akatiziju i parkinsonizam

⁶ videti odeljak *Oštećenje vida* u nastavku teksta, u odeljku 4.8

⁷ postmarketinški je prijavljen produženi optički neuritis, videti odeljak 4.4

⁸ videti odeljak 4.4

⁹ uključujući dispneju i dispneju pri naporu

¹⁰ uključujući poremećaj jetre uzrokovan lekom, toksični hepatitis, hepatocelularna oštećenja i hepatotoksičnost

¹¹ uključujući periorbitalni edem, edem usana i usne duplje.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenje vida

Oštećenja vida (uključujući zamućen vid, fotofobiju, hloropsiju, hromatopsiju, slepilo za boje (daltonizam), cijanopsiju, poremećaj oka, haloe (oreol oko slika), noćno slepilo, oscilopsiju, fotopsiju, svetlucajuće skotome, smanjenu oštrinu vida, blještanje, defekte u vidnom polju, skotome (staklaste mrlje u vidnom polju) i ksantopsiju), povezana sa primenom vorikonazola bila su veoma česta u kliničkim ispitivanjima. Ova oštećenja vida su bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina ih se spontano povukla u toku 60 minuta i nisu primećena klinički značajna dugotrajna oštećenja vida. Postoje dokazi da su pri ponovnoj primeni vorikonazola ovi poremećaji slabili. Oštećenja vida su uglavnom bila blaga, retko su rezultirala prekidom terapije i nisu bila povezana sa dugoročnim posledicama. Oštećenja vida mogu biti udružena sa većom koncentracijom leka u plazmi i/ili većim dozama.

Mehanizam ovog neželjenog 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 veoma 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 javljale i teške kožne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (povremeno), toksičnu epidermalnu nekrolizu (retko), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (retko) i *eritema multiforme* (retko) (*videti odeljak 4.4*).

Pacijenta kod koga se javi osip treba pažljivo pratiti, a primenu leka Ademola obustaviti u slučaju progresije lezija. Prijavljene su i fotosenzitivne reakcije, kao što su efelide, lentigo i 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 incidenca povećanja vrednosti transaminaza u krvi na vrednosti više od tri puta većih od gornje granice referentnih vrednosti (koji se ne mora obavezno smatrati neželjenim događajem) u kliničkim ispitivanjima je iznosila 18% (319/1768) kod odraslih i 25,8% (73/283) kod dece, koji su primali vorikonazol, i u terapijske i profilaktičke svrhe. 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, 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 opisana 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 itraconazol kao primarna profilaksa kod odraslih pacijenata i adolescenata primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija, bez ranije potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije, prijavljen je trajni prekid lečenja vorikonazolom zbog neželjenih događaja kod 39,3% pacijenata u odnosu na 39,6% pacijenata u grupi koja je primala itraconazol. 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 itraconazolom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost vorikonazola ispitivana je kod 288 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 2 do < 12 godina (169) i uzrasta 12 do <18 godina (119) koji su u kliničkim studijama primali vorikonazol u profilaktičke (183) i terapijske svrhe (105). Bezbednost vorikonazola je takođe ispitivana kod dodatnih 158 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do <12 godina u okviru "compassionate use" programa. Sveukupno, bezbednosni profil vorikonazola kod pedijatrijskih pacijenata je bio sličan onom kod odraslih. Ipak, kod dece je primećena veća učestalost porasta enzima jetre kod pedijatrijske populacije, u poređenju sa odraslima (14,2% kod dece, u poređenju sa 5,3% 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), povećanje 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 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.

Kod predoziranja, hemodijaliza može pomoći za uklanjanje vorikonazola iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

Mehanizam dejstva

Vorikonazol je antigljivični lek, derivat triazola. Njegov primarni mehanizam delovanja je inhibicija citohrom P-450-zavisne demetilacije 14 alfa-lanosterola gljivica, što predstavlja esencijalni korak u biosintezi ergosterola gljivica. Akumulacija 14 alfa-metilsterola je u korelaciji sa posledičnim gubitkom ergosterola iz ćelijske membrane gljivica što može biti mehanizam antigljivične aktivnosti vorikonazola. Vorikonazol je pokazao veću selektivnost za enzime gljivičnog citohroma P-450 nego za različite citohrom P-450 enzimske sisteme sisara.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

U 10 terapijskih studija, vrednost medijane prosečnih i maksimalnih koncentracija vorikonazola u plazmi pojedinačnih ispitanika bila je 2425 nanograma/mL (interkvartilni raspon od 1193 do 4380 nanograma/mL), odnosno 3742 nanograma/mL (interkvartilni raspon od 2027 do 6302 nanograma/mL). Pozitivna korelacija između srednje, maksimalne i minimalne koncentracije vorikonazola u plazmi i efikasnosti u terapijskim studijama nije ustanovljena niti je utvrđena u studijama profilakse.

Farmakokinetičke-farmakodinamske analize podataka iz kliničkih studija ustanovile su pozitivnu korelaciju između koncentracija vorikonazola u plazmi i poremećaja vrednosti funkcionalnih testova jetre, kao i oštećenje vida. Prilagodavanje doze u studijama profilakse nije istraženo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pokazano je *in vitro* da vorikonazol ima širok spektar antigljivične aktivnosti protiv *Candida spp* (uključujući flukonazol-rezistentnu *C. krusei* i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) i da deluje fungicidno protiv svih testiranih vrsta iz roda *Aspergillus*-a. Takođe, vorikonazol pokazuje *in vitro* fungicidnu aktivnost protiv novijih vrsta gljivičnih patogena, uključujući *Scedosporium* ili *Fusarium* koji pokazuju ograničenu osetljivost na postojeće antigljivične lekove.

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

Druge tretirane gljivične infekcije (često sa parcijalnim ili kompletnim odgovorom) uključuju izolovane slučajeve *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.* uključujući *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* i *Trichosporon spp.*, uključujući *T. beigeli* infekcije.

In vitro aktivnost protiv kliničkih izolata uočena je za *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* 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 vorikonazola pokazana je i protiv sledećih patogena: *Curvularia spp.* i *Sporothrix spp.*, 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 infekcije. Terapija se može započeti i pre nego što rezultati kultura i drugih laboratorijskih ispitivanja budu gotovi; 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 ne prelaze 1 mg/L.

Međutim, *in vitro* aktivnost vorikonazola protiv *Candida spp.* nije ujednačena. Posebno kod *C. glabrata*, MIK vorikonazola za flukonazol rezistentne izolate proporcionalno su veći nego vrednosti MIK za flukonazol osetljive izolate. Zbog toga, treba učiniti sve da se identifikuje vrsta *Candida*. Ukoliko su dostupni rezultati ispitivanja osetljivosti na antimikotike, rezultati MIK mogu se interpretirati pomoću graničnih vrednosti koje je ustanovila Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (eng. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*).

EUCAST granične vrednosti

Candida vrste	Granične vrednosti MIK (mg/L)	
	≤S (osetljiv)	>R (rezistentan)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0.06	0.25
<i>Candida glabrata</i>	Nedovoljno dokaza (ND)	ND
<i>Candida krusei</i>	ND	ND
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	ND	ND
Granične vrednosti nevezane za <i>Candida spp</i> ³	ND	ND
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	ND ⁵	ND ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	ND ⁵	ND ⁵
Granične vrednosti nevezane za vrstu ⁶	ND	ND

¹Sojevi s MIK vrednostima iznad granične vrednosti osetljiv/osetljiv uz povećanu izloženost (Susceptible/Intermediate, S/I) su retki ili do sada nisu zabeleženi. Testovi identifikacije i osetljivosti na antimikotike se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti, te se, ako se rezultati potvrde, izolat mora poslati u referentnu laboratoriju. Sve dok nema dokaza vezanih uz klinički odgovor za potvrđene izolate sa MIK vrednostima iznad važeće granične vrednosti rezistencije, potrebno ih je prijaviti kao rezistentne. Klinički odgovor od 76% postignut je od ili jednake epidemiološkim graničnim vrednostima. Stoga se populacije “divljeg tipa” vrsta *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* smatraju osetljivim.

² Epidemioške granične vrednosti za ove vrste su generalno veće nego one za *C. albicans*

³ Granične vrednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamskih podataka i ne zavise od distribucije MIK vrednosti određenih vrsta iz roda *Candida*. One se primenjuju samo kod organizama koji nemaju određene granične vrednosti.

⁴ Područje tehničke nesigurnosti iznosi 2. Prijavljuje se kao “R” uz sledeći komentar: Vorikonazol se može primenjivati u nekim kliničkim situacijama (neinvazivni oblici infekcija) ako je osigurana dovoljna izloženost.

⁵ Epidemioške granične vrednosti za ove vrste su generalno za jedno dvostruko razređivanje veće nego one zabeležene kod *A. fumigatus*

⁶ Nisu utvrđene granične vrednosti nevezane za vrstu.

Kliničko iskustvo

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

Aspergillus infekcije - efikasnost kod pacijenata sa aspergilozom i lošom prognozom

Vorikonazol je *in vitro* pokazao fungicidnu aktivnost protiv *Aspergillus spp.* Efikasnost i korist vorikonazola s obzirom na preživljavanje, u odnosu na konvencionalnu terapiju amfotericinom B u primarnoj terapiji akutne invazivne aspergiloze, pokazani su u jednoj otvorenoj, randomizovanoj, multicentričnoj studiji na 277 imunokompromitovanih pacijenata, lečenih 12 nedelja. Vorikonazol je primenjivan 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. Zatim se terapija može nastaviti primenom oralnog farmaceutskog oblika u dozi od 200 mg na svakih 12 sati. Medijana trajanja intravenske terapije vorikonazolom bilo je 10 dana (od 2 do 85 dana). Nakon intravenske terapije vorikonazolom, medijana trajanja terapije oralnim oblikom vorikonazola bilo je 76 dana (od 2 do 232 dana).

Zadovoljavajući opšti odgovor (potpuno ili parcijalno povlačenje svih simptoma, znakova, radiografskih/bronhoskopskih abnormalnosti prisutnih na početku) uočen je kod 53% pacijenata lečenih vorikonazolom, u odnosu na 31% pacijenata lečenih komparativnim lekom. Stopa preživljavanja posle 84 dana je bila statistički značajno veća u grupi na vorikonazolu u odnosu na komparativni lek. Klinički i statistički značajan benefit pokazan je u korist vorikonazola i u odnosu na vreme do smrti i u odnosu na vreme do prekida terapije zbog pojave toksičnosti.

Ova studija je potvrdila nalaze jedne ranije sprovedene, prospektivne studije gde je dobijen pozitivan ishod kod pacijenata sa faktorima rizika za lošu prognozu, uključujući odbacivanje grafta, a naročito cerebralne infekcije (obično udružene sa skoro 100% smrtnošću).

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

Kandidemija kod pacijenata bez neutropenije

U otvorenoj, komparativnoj studiji pokazana je efikasnost vorikonazola u poređenju sa terapijskim režimom amfotericin B pa flukonazol, u primarnoj terapiji kandidemije. Tri stotine sedamdeset (370) ne-neutropenijskih pacijenata (preko 12 godina starosti) sa dokumentovanom kandidemijom bili su uključeni u studiju, od kojih je 248 lečeno vorikonazolom. 9 ispitanika u vorikonazol grupi i 5 u grupi na amfotericinu B i flukonazolu imali su mikološki dokazane infekcije dubokih tkiva. Pacijenti sa insuficijencijom bubrega su isključeni iz studije.

Medijana trajanja terapije bila je 15 dana u obe grupe. U primarnoj analizi, uspešan odgovor je procenjen od strane nezavisne Komisije za procenu podataka (eng. *Data Review Committee*, DRC), koja nije znala koji su lek ispitanici uzimali, a bio je 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 koji nisu bili na pregledu 12 nedelja posle završetka terapije smatrani su terapijskim neuspehom. U ovoj analizi uspešan odgovor postignut je kod 41% pacijenata, u obe terapijske grupe.

U sekundarnoj analizi, koja je izvršena na osnovu procene Komisije za procenu podataka (DRC) na poslednjem pregledu pacijenata (kraj terapije, ili 2, 6 ili 12 nedelja posle kraja terapije), uspešan odgovor postignut je kod 65% pacijenata u grupi na vorikonazolu i kod 71% pacijenata u grupi na amfotericinu B i flukonazolu.

Procena istraživača o uspešnosti ishoda terapije prikazana je u sledećoj tabeli prema navedenom vremenu pregleda:

<i>Vreme pregleda</i>	<i>Vorikonazol</i> (N=248)	<i>Amfotericin B</i> → <i>flukonazol</i> (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 *Candida* infekcijama (uključujući kandidemiju, diseminovanu i druge invazivne kandidijaze) kod kojih je prethodna antifungalna terapija, pre svega sa flukonazolom, bila bez efekta. Uspešan odgovor je postignut kod 24 pacijenta (15 kompletan, 9 parcijalan odgovor). Kod flukonazol-rezistentnih ne-*albicans* vrsta, uspešan ishod dobijen je kod 3/3 *C. krusei* infekcije (kompletan odgovor) i 6/8 *C. glabrata* (5 kompletnih, 1 parcijalni odgovor) infekcija. Ove podatke o kliničkoj efikasnosti podržavaju ograničeni podaci o osetljivosti.

Infekcije izazvane gljivicama *Scedosporium* i *Fusarium*

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

Scedosporium spp.: Uspešan odgovor na terapiju vorikonazolom postignut je kod 16 (6 kompletan, 10 parcijalni odgovor) od 28 pacijenata sa *S. apiospermum* i 2 (oba parcijalni odgovor) od 7 pacijenata sa *S. prolificans* infekcijom. Dodatno, uspešan odgovor je postignut kod 1 od 3 pacijenta sa infekcijom prouzrokovanom sa više od jednog mikroorganizma, uključujući i *Scedosporium spp.*

Fusarium spp.: 7 (3 kompletan, 4 parcijalni odgovor) 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 nekoliko mikroorganizama; dvoje od njih imalo je uspešan ishod.

Većina pacijenata koji su primali terapiju vorikonazolom za gore pomenute retke infekcije, nisu podnosili ili su bili refraktorni na prethodnu antifungalnu terapiju.

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija - efikasnost kod primalaca transplantata hematopoetskih matičnih ćelija bez prethodno potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije

Primena vorikonazola u primarnoj profilaksi je upoređivana sa itrakonazolom u otvorenoj, komparativnoj, multicentričnoj studiji kod odraslih i adolescenata koji su primaoci alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija bez prethodne potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije. Terapijski uspeh je definisan kao mogućnost da se nastavi profilaksa primenom ispitivanog leka 100 dana nakon izvršene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (bez prestanka duže od 14 dana) i preživljavanja bez potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije u toku 180 dana nakon izvršene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija. Modifikovanu *intent-to-treat* (eng. *modified intent-to-treat*, MITT) grupu činilo je 465 primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija, od kojih je 45% imalo akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). Od svih pacijenata, 58% je podvrgnuto postupku mijeloablacije. Profilaksa ispitivanim lekom je započeta neposredno nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija: 224 ispitanika je primilo vorikonazol, a 241 je primilo itrakonazol. Medijana trajanja profilakse ispitivanim lekom iznosilo je 96 dana za vorikonazol, odnosno 68 dana za itrakonazol u MITT grupi.

Stope uspeha i drugi sekundarni parametri praćenja ishoda su prikazani u donjoj tabeli:

Parametri praćenja ishoda studije	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlike u proporcija i 95% interval pouzdanosti (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 suspektna IFI do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Razvijena dokazana ili suspektna IFI do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Razvijena dokazana ili suspektna IFI tokom primene ispitivanog leka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

*Primarni parametar praćenja ishoda studije

**Razlika proporcija, 95%-tni CI i p-vrednost dobijeni nakon prilagođavanja za randomizaciju

U tabelama u nastavku prikazana je stopa razvoja probojne invazivne gljivične infekcije do 180. dana, kao i primarni parametar praćenja ishoda studije (uspeh 180. dana) kod pacijenata sa akutnom mijeloidnom leukemijom, odnosno pacijenata podvrgnutih mijeloablativnom postupku.

Akutna mijeloidna leukemija

Parametri praćenja ishoda studije	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlike proporcija i 95% interval pouzdanosti (CI)
Proboj 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 studije

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

*** Razlika proporcija, 95% CI dobijena nakon prilagođavanja za randomizaciju

Mijeloablativni postupci lečenja

Parametri praćenja ishoda studije	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlike u proporcija i 95% 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 studije

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

*** Razlika proporcija, 95%-tni CI dobijena nakon prilagođavanja za randomizaciju

Sekundarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija - efikasnost kod primalaca transplantata hematopoetskih matičnih ćelija sa prethodno potvrđenom ili suspektnom invazivnom gljivičnom infekcijom

Primena vorikonazola u sekundarnoj profilaksi ispitivana je u otvorenoj, nekomparativnoj, multicentričnoj studiji kod odraslih primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija sa prethodno potvrđenom ili suspektnom invazivnom gljivičnom infekcijom. Primarni parametar praćenja ishoda je stopa pojave potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije tokom prve godine nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija. Modifikovanu *intent-to-treat* (MITT) grupu činilo je 40 pacijenata sa prethodnom invazivnom gljivičnom infekcijom, uključujući 31 sa aspergilozom, 5 pacijenata sa kandidijazom i 4 pacijenta sa drugim tipom invazivne gljivične infekcije. Prosečno trajanje profilakse ispitivanim lekom iznosilo je 95,5 dana u MITT grupi.

Kod 7,5% pacijenata (3/40) razvila se potvrđena ili suspektna invazivna gljivična infekcija tokom prve godine nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija, uključujući jedan slučaj kandidemije, jedan slučaj scedosporioze (oba slučaja predstavljala su relaps prethodne invazivne gljivične infekcije) i jedan slučaj zigomikoze. Stopa preživljavanja 180. dana iznosila je 80,0% (32/40), a prve godine 70,0% (28/40).

Trajanje terapije

U kliničkim studijama, 705 pacijenata lečeno je vorikonazolom duže od 12 nedelja, a 164 pacijenata primalo je vorikonazol i duže od 6 meseci.

Pedijatrijska populacija

Pedeset tri pedijatrijska pacijenta uzrasta od 2 do < 18 godina je lečeno vorikonazolom u dve prospektivne, otvorene, nekomparativne, multicentrične kliničke studije. Jedna studija je obuhvatila 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 obuhvatila 22 pacijenta sa invazivnom kandidijazom uključujući i kandidemiju (ICC) i ezofagealnu 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. Za pacijente sa IA ukupna stopa globalnog odgovora nakon 6 nedelja je bila 64,3% (9/14), stopa globalnog odgovora za pacijente uzrasta od 2 do < 12 godina je bila 40% (2/5), a za pacijente uzrasta od 12 do < 18 godina je bila 77,8% (7/9). Stopa globalnog odgovora na kraju terapije za pacijente sa ICC je bila 85,7% (6/7), a za pacijente sa EC je bila 70% (7/10). Ukupna stopa globalnog odgovora (ICC i EC zajedno) za pacijente uzrasta 2 do < 12 godina je bila 88,9% (8/9), a za pacijente uzrasta 12 do < 18 godina je bila 62,5% (5/8).

Kliničke studije u kojima je ispitivan QTc interval

U placebo-kontrolisanoj, randomizovanoj, ukrštenoj studiji sa pojedinačnom dozom, na zdravim dobrovoljcima, ispitivani su efekti tri oralne doze vorikonazola i ketokonazola na QTc interval. Prosečno maksimalno produženje QTc intervala (korigovano za placebo) 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. Takođe, nijedan ispitanik nije imao produženje QTc intervala preko potencijalno klinički značajne granične vrednosti od 500 milisekundi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšte farmakokinetičke osobine

Farmakinetika vorikonazola definisana je kod zdravih ispitanika, kod posebnih populacija i kod pacijenata. Farmakokinetički parametri koji pokazuju brzu i konzistentnu 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 koji su zabeleženi kod zdravih ispitanika.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog saturacije njegovog metabolizma. Sa porastom doze dolazi do više nego proporcionalnog povećanja izloženosti leku. Izračunato je 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 < 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 < 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 koncentracijama u stanju ravnoteže postižu se u prvih 24 sata nakon primene doze. Bez udarne doze, pri višestrukoj primeni dva puta dnevno, do akumulacije sa ravnotežnim koncentracijama vorikonazola u plazmi, dolazi, kod većine ispitanika, do šestog dana.

Resorpcija

Vorikonazol se brzo i skoro kompletno resorbuje nakon oralne primene, a maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se 1 - 2 sata nakon primene leka. 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%, redom. Na resorpciju vorikonazola ne utiču promene pH u želucu.

Distribucija

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

Kod 8 pacijenata koji su učestvovali u programu primene leka iz milosrđa (engl. *compassionate use*) u uzorcima cerebrospinalne tečnosti otkrivene su merljive koncentracije vorikonazola.

Biotransformacija

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

Postoje velike inter-individualne razlike u farmakokinetici vorikonazola.

In vivo studije su pokazale 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 Japana 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 veći PIK_{τ} 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 antigljivičnu aktivnost i ne doprinosi ukupnoj efikasnosti vorikonazola.

Eliminacija

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

Posle primene doze radioaktivno obeleženog vorikonazola, približno 80% radioaktivnosti pojavljuje se u urinu posle višestruke primene intravenske doze, a 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 leka.

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 predviđanje akumulacije ili eliminacije vorikonazola.

Farmakokinetika u specijalnim grupama pacijenata

Pol

U studiji višestruke primene oralnih doza, vrednosti C_{max} i PIK_{τ} kod zdravih mladih žena bile su 83%, odnosno 113% veće nego kod zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom studiji, nije bilo značajnih razlika u vrednostima C_{max} i PIK_{τ} između zdravih starijih muškaraca i zdravih starijih žena (≥ 65 godina).

U kliničkom programu, nije bilo podešavanja doze u odnosu na pol. Bezbednosni profil i plazma koncentracije bili su slični kod pacijenata muškog i ženskog pola. Zbog toga, nije potrebno podešavati dozu u zavisnosti od pola.

Stariji pacijenti

U studiji višestruke primene oralnih doza C_{max} i PIK_{τ} kod zdravih starijih muškaraca (≥ 65 godina) bile su 61%, odnosno 86% veće, nego kod mladih zdravih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabeležene značajne razlike u vrednostima C_{max} i PIK_{τ} kod zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

U terapijskim studijama nije vršeno podešavanje doze u zavisnosti od godina starosti. Uočena je povezanost između plazma koncentracije i godina starosti. Bezbednosni profil vorikonazola kod mladih i starijih pacijenata bio je sličan, tako da nije potrebno podešavati dozu kod starijih pacijenata (*videti odeljak 4.2*).

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze kod dece i adolescenata određene su na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka prikupljenih kod 112 imunokompromitovanih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitovanih adolescenata uzrasta od 12 do < 17 godina. U tri pedijatrijske farmakokinetičke studije ispitivana 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 jednoj farmakokinetičkoj studiji na adolescentima ispitivana je primena intravenskih udarnih doza od 6 mg/kg, dva puta dnevno prvog dana posle kojih su usledile intravenske doze 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.

Poređenjem farmakokinetičkih podataka dobijenih na populaciji pedijatrijskih i odraslih pacijenata pokazano je da je očekivana ukupna izloženost (PIK_{τ}) kod dece posle primene intravenske udarne doze od 9 mg/kg bila slična sa vrednostima PIK_{τ} kod odraslih posle intravenske udarne doze od 6 mg/kg. Očekivana ukupna izloženost kod dece posle primene intravenskih doza održavanja od 4 i 8 mg/kg, dva puta dnevno, bila je slična onoj koja je dobijena kod odraslih posle intravenskih doza od 3 i 4 mg/kg, dva puta dnevno. Predviđena ukupna izloženost kod dece posle intravenskih doza održavanja od 9 mg/kg (maksimalno 350 mg), dva puta dnevno, bila je slična onoj kod odraslih posle primene oralne doze od 200 mg, dva puta dnevno. Sa intravenskom dozom od 8 mg/kg dobija se izloženost 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 raspoložuju većim kapacitetima za eliminaciju vorikonazola u odnosu na odrasle zbog veće mase jetre u odnosu na telesnu masu. Međutim, kod pedijatrijskih pacijenata sa malapsorpcijom i veoma malom telesnom masom za dati uzrast, oralna bioraspoloživost može biti ograničena. U tom slučaju preporučuje se intravenska primena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu kod većine adolescenata bila je slična kao kod odraslih pacijenata na istom režimu doziranja. Međutim, uočena je manja izloženost kod pojedinih mladih adolescenata sa malom 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

preporučuje se da adolescenti uzrasta od 12 do 14 godina sa telesnom masom manjom od 50 kg primaju doze za decu (*videti odeljak 4.2*).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (serumski kreatinin > 2,5 mg/dL), dolazi do akumulacije intravenskog vehikuluma, hidroksipropilbetadeksa. (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

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 studiji višestruke primene oralnih doza, vrednost PIK_{τ} je bila slična kod ispitanika sa umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh* klasa B) koji su dobijali dozu održavanja od 100 mg, dva puta dnevno i ispitanika sa normalnom funkcijom jetre koji su dobijali 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 pri ponovljenom doziranju vorikonazola pokazala su da je jetra ciljani organ. Hepatotoksičnost se razvila pri nivoima koncentracija u plazmi koje su slične onima koje se dobijaju sa terapijskim dozama kod ljudi, što je zajedničko sa drugim antigljivičnim lekovima. Kod pacova, miševa i pasa, vorikonazol je takođe indukovao minimalne promene na nadbubrežnoj žlezdi. Konvencionalne studije bezbednosne farmakologije leka, genotoksičnosti ili karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

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 leka. U studijama ispitivanjima toksičnosti na prenatalni i postnatalni razvoj kod pacova, pri koncentracijama u plazmi koje su manje od onih koje su dobijene kod ljudi sa terapijskim dozama, vorikonazol je produžio trajanje gestacije i porođaja i prouzrokovao distociju sa posledičnim povećanjem mortaliteta 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 antimikotike. 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
- laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

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

Produkti 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*). Lek Ademola 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 Ademola, 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 Ademola. Lek Ademola 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

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstituisanja:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka je potvrđena za 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta pripremljeni rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Razblaženi rastvor upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica (30 mL) od providnog stakla, tipa I, sa gumenim čepom i *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje 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)

Prašak se rekonstituiše sa 19 mL vode za injekcije da bi se dobila ekstraktabilna zapremina od 20 mL bistrog koncentrovanog rastvora koji sadrži 10 mg/mL vorikonazola. Ne treba koristiti bočicu leka Ademola, ako vakum 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. 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 Ademola od 10 mg/mL

Telesna masa (kg)	Zapremina koncentrovanog rastvora leka Ademola (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 sledećim rastvorima:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida za infuziju
- Ringerov rastvor sa laktatom 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.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01569-20-001

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

Datum prve dozvole: 03.11.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2021.