

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vorikonazol Hikma 200 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Nakon pripreme, 1 ml sadrži 10 mg vorikonazola. Pripremljenu otopinu prije primjene treba dodatno razrijediti.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 217,6 mg natrija.

Jedna bočica sadrži 3200 mg ciklodekstrina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju (prašak za infuziju)

Bijeli ili gotovo bijeli liofilizirani kolačić.

pH pripremljene otopine je 4,0 do 7,0.

Osmolalnost: 500 ± 50 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vorikonazol je antimikotik širokog spektra iz skupine triazola i namjenjen je za primjenu u odraslih i djece u dobi od 2 ili više godina u sljedećim indikacijama:

- liječenje invazivne aspergiloze,
- liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju,
- liječenje teških invazivnih infekcija uzrokovanih kandidom (uključujući *C. krusei*) rezistentnih na flukonazol,
- liječenje teških gljivičnih infekcija uzrokovanih vrstama iz rodova *Scedosporium* i *Fusarium*.

Vorikonazol treba primjenjivati prvenstveno u bolesnika s progresivnim, moguće i po život opasnim infekcijama.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija u visokorizičnih primatelja alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. hematopoietic stem cell transplant, HSCT).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Poremećaje elektrolita poput hipokalemije, hipomagnezemije i hipokalcemije treba nadzirati i po potrebi korigirati prije započinjanja i tijekom liječenja vorikonazolom (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se primjenjivati vorikonazol tijekom razdoblja od 1 do 3 sata, uz maksimalnu brzinu infuzije

od 3 mg/kg na sat.

Liječenje

Odrasli

Vorikonazol Hikma 200 mg prašak za otopinu za infuziju je namijenjen samo za intravensku primjenu. Oralni dozirni oblici vorikonazola su dostupni od drugih proizvođača.

Liječenje mora započeti primjenom odgovarajuće udarne doze intravenskog ili peroralnog oblika vorikonazola, kako bi se već prvog dana dosegle koncentracije lijeka u plazmi približne onima u stanju dinamičke ravnoteže. S obzirom na visoku bioraspoloživost lijeka nakon peroralne primjene (96%; vidjeti dio 5.2.), moguće je prelaziti s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto kada je to klinički indicirano.

Detaljne upute o preporučenom doziranju nalaze se u sljedećoj tablici:

	Intravenski	Peroralno*	
		Bolesnici tjelesne težine 40 kg i više**	Bolesnici tjelesne težine manje od 40 kg**
Udarina doza (prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	4 mg/kg dvaput na dan	200 mg dvaput na dan	100 mg dvaput na dan

* oralni dozirni oblici vorikonazola su dostupni od drugih proizvođača

**odnosi se također na bolesnike u dobi od 15 godina ili više godina

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja mora biti što kraće ovisno o kliničkom i mikološkom odgovoru bolesnika. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu, duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtjeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prilagodba doze (odrasli)

Ako bolesnik ne podnosi intravensko liječenje dozom od 4 mg/kg dvaput na dan, treba smanjiti dozu na 3 mg/kg dvaput na dan.

Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, peroralna doza održavanja može se povećati na 300 mg dvaput na dan. U bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg peroralna doza se može povećati na 150 mg dvaput na dan.

Ako bolesnik ne podnosi liječenje tom povišenom dozom, treba smanjivati peroralnu dozu u koracima od 50 mg do doze održavanja od 200 mg dvaput na dan (odnosno 100 mg dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg).

U slučaju primjene kao profilakse, pogledajte u nastavku.

Djeca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (12 do 14 godina i <50 kg)

Vorikonazol se treba dozirati kao kod djece jer mlađi adolescenti mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego odraslima.

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

	Intravenski	Peroralno *
Udarina doza (prva 24 sata)	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	8 mg/kg dvaput na dan	9 mg/kg dvaput na dan (maksimalna doza je 350 mg)

* oralni dozirni oblici vorikonazola su dostupni od drugih proizvođača

Napomena: na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <12 godina te 26 imunokompromitiranih adolescenata u dobi od 12 do <17 godina.

Preporučuje se započeti liječenje intravenskim režimom, a prelazak na peroralnu primjenu treba razmotriti tek kad dođe do značajnog kliničkog poboljšanja. Treba napomenuti da će intravenska doza od 8 mg/kg dovesti do približno dvostruke izloženosti vorikonazolu u odnosu na peroralnu dozu od 9 mg/kg.

Svi ostali adolescenti (12 do 14 godina i ≥ 50 kg; 15 do 17 godina neovisno o tjelesnoj težini)
Vorikonazol se treba dozirati kao kod odraslih.

Prilagodba doze (djeca [2 do <12 godina] i mladi adolescenti male tjelesne težine [12 do 14 godina i <50 kg])

Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, doza se može povećavati u koracima od 1 mg/kg. Ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba smanjivati dozu u koracima od 1 mg/kg.

Nije se ispitivala primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina s oštećenjem jetre ili bubrega (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Profilaksa u odraslih i djece

Profilaksu je potrebno započeti na dan transplantacije i smije se davati najviše 100 dana. Profilaksa treba trajati što kraće ovisno o riziku od nastanka invazivne gljivične infekcije definirane neutropenijom ili imunosupresijom. Smije se nastaviti najviše 180 dana nakon transplantacije u slučaju nastavka imunosupresije ili reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) (vidjeti dio 5.1).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu isti je kao i za liječenje u odgovarajućim dobnim skupinama. Pogledajte tablice liječenja u gornjem tekstu.

Trajanje profilakse

Sigurnost i djelotvornost primjene vorikonazola duže od 180 dana nisu prikladno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Upotreba vorikonazola u profilaksi duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.)

Sljedeće informacije odnose se i na liječenje i na profilaksu

Prilagodba doze

Pri upotrebi u profilaksi, prilagodba doze se ne preporučuje u slučaju izostanka djelotvornosti ili štetnih događaja povezanih s liječenjem. U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem, treba razmisliti o prekidu uzimanja vorikonazola i primjeni zamjenskih antimikotika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Prilagodba doze u slučaju istodobne primjene

Rifabutin ili fenitoin se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski dvaput na dan, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Efavirenz se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza smanji za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada se prekine liječenje vorikonazolom, treba ponovno uspostaviti početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min), dolazi do kumulacije intravenskog vehikuluma, natrijevog sulfobutileter beta ciklodekstrina (SBECD). U tih bolesnika vorikonazol treba primijeniti peroralnim putem, osim ako omjer rizika i koristi ne opravdava intravensku primjenu lijeka. Treba pažljivo nadzirati razine kreatinina u serumu tih bolesnika te, porastu li, razmisliti o prelasku na peroralnu primjenu vorikonazola (vidjeti dio 5.2).

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Tijekom četverosatne hemodijalize ne odstrani se dovoljna količina vorikonazola koja bi opravdavala prilagodbu doze.

Intravenski vehikulum SBECD odstranjuje se hemodijalizom klirensom od 55 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Preporučuje se da se u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) koji dobivaju vorikonazol liječenje započne standardnom udarnom dozom, no da se doza održavanja prepolovi (vidjeti dio 5.2).

Vorikonazol nije ispitivan u bolesnika s teškom kroničnom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C).

Podaci o sigurnosti vorikonazola u bolesnika s abnormalnim testovima funkcije jetre (aspartat transaminaza [AST], alanin transaminaza [ALT], alkalna fosfataza [ALP] ili ukupan bilirubin > 5 puta od gornje granice normalne vrijednosti) su ograničeni.

Vorikonazol je povezan s povišenjem vrijednosti testova funkcije jetre i s kliničkim znakovima oštećenja jetre, kao što je žutica pa ga u bolesnika s teškim oštećenjem jetre treba primjenjivati samo ako korist od njegove primjene nadilazi mogući rizik. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se pomno nadzirati kako bi se uočila eventualna toksičnost lijeka (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće, dati preporuku o doziranju.

Način primjen

Vorikonazol Hikma se mora pripremiti i razrijediti (vidjeti dio 6.6) prije primjene intravenskom infuzijom. Lijek nije namijenjen za primjenu u obliku bolusne injekcije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji se uvelike metaboliziraju putem CYP3A4 i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim reakcijama (vidjeti dio 4.5):

- Terfenadin, astemizol
- Cisaprid
- Pimozid, lurasidon
- Kinidin
- Ivabradin
- Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin)
- Sirolimus
- Naloksefol
- Tolvaptan
- Finerenon

- Venetoklaks: Istodobna primjena je kontraindicirana na početku i tijekom faze titracije doze venetoklaksa.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji induciraju CYP3A4 i značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi:

Istodobna primjena s rifampicinom, karbamazepinom, dugodjelujućim barbituratima, npr. fenobarbitalom, i gospinom travom (vidjeti dio 4.5).

- Efavirenz:

Istodobna primjena standardne doze vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg jedanput na dan ili višima je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza efavirenza vidjeti dio 4.4.

- Ritonavir:

Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (400 mg i više dvaput na dan) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza ritonavira vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Potreban je oprez kod propisivanja lijeka Vorikonazol Hikma bolesnicima preosjetljivima na ostale azole (vidjeti i dio 4.8).

Trajanje liječenja

Trajanje liječenje intravenskim oblikom ne smije biti dulje od 6 mjeseci (vidjeti dio 5.3).

Srce i krvne žile

Vorikonazol se povezuje s produljenjem QTc-interval. Opisani su rijetki slučajevi *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i neke dodatne faktore rizika, kao što su prethodna kardiotskična kemoterapija, kardiomiopatija, hipokalemija te istodobno uzimanje nekih lijekova koji su mogli pridonijeti nastanku *torsades de pointes*.

Vorikonazol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmjskim stanjima, kao što su:

- prirodno ili stečeno produljenje QTc-interval
- kardiomiopatija, posebice ako je prisutno i zatajenje srca
- sinusna bradikardija
- postojeće simptomatske aritmije
- istodobna primjena lijekova koji produljuju QTc-interval. Poremećaje elektrolita poput hipokalemije, hipomagnezemije i hipokalcemije treba nadzirati i po potrebi korigirati prije početka i tijekom liječenja vorikonazolom (vidjeti dio 4.2). U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca ispitivao se učinak vorikonazola na QTc-interval uz primjenu pojedinačnih doza i do 4 puta većih od uobičajene dnevne doze. Niti u jednog ispitanika nije primijećeno produljenje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granice od 500 ms (vidjeti dio 5.1).

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom primjene intravenskog oblika vorikonazola zabilježene su reakcije povezane s infuzijom, pretežno crvenilo praćeno osjećajem užarenosti i mučnina. Ovisno o težini simptoma, treba razmotriti potrebu za prestankom liječenja (vidjeti dio 4.8).

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima za vrijeme liječenja vorikonazolom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih jetrenih reakcija (uključujući klinički hepatitis, kolestazu i fulminantno zatajenje jetre, neke sa smrtnim ishodom). Primijećeno je da se jetrene reakcije pojavljuju prvenstveno u bolesnika s teškim popratnim bolestima (pretežno s malignim hematološkim bolestima). U bolesnika u kojih nisu uočeni dodatni faktori rizika zabilježene su uglavnom prolazne jetrene reakcije, uključujući hepatitis i žuticu. Obično je nakon prekida terapije došlo do oporavka funkcije jetre (vidjeti dio 4.8).

Praćenje funkcije jetre

U bolesnika koji uzimaju vorikonazol mora se pažljivo pratiti hepatotoksičnost. Kliničko zbrinjavanje trebalo bi uključivati laboratorijsku procjenu funkcije jetre (osobito AST-a i ALT-a) na samom početku uzimanja vorikonazola i zatim barem svaki tjedan tijekom prvog mjeseca uzimanja. Liječenje bi trebalo trajati što je kraće moguće, međutim ako se ono temelji na procjeni koristi i rizika, liječenje se nastavlja (vidjeti dio 4.2), a učestalost praćenja se može smanjiti na mjesečne provjere ako nema promjena u testovima funkcije jetre.

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povišeni, mora se prekinuti uzimanje lijeka Vorikonazol Hikma, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za pacijenta opravdava nastavak korištenja.

Praćenje funkcije jetre treba provoditi i u djece i odraslih.

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost

Uz to, Vorikonazol Hikma se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfirija. Postoji potencijalno povećan rizik od kožnih reakcija/toksičnosti kod istodobne primjene fotosenzibilizirajućih lijekova (npr. metotreksata, itd.). Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene lijeka VORIKONAZOL HIKMA, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te koriste zaštitnu odjeću i sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF).

- Karcinom skvamoznih stanica kože (engl. squamous cell carcinoma, SCC)

Karcinom skvamoznih stanica kože (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene lijeka Vorikonazol Hikma i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena lijeka Vorikonazol Hikma, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. Vorikonazol Hikma treba ukinuti ako se identificiraju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti odjeljak u nastavku Dugotrajno liječenje).

- Teške kožne nuspojave

Kod primjene vorikonazola prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom Vorikonazol Hikma ako se lezije pogoršaju.

Događaji povezani s nadbubrežnom žlijezdom

Prijavljeni su reverzibilni slučajevi insuficijencije nadbubrežne žlijezde u bolesnika koji su primali azole, uključujući vorikonazol. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde prijavljena je u bolesnika koji su primali azole sa ili bez istodobno primijenjenih kortikosteroida. U bolesnika koji su primali azole bez kortikosteroida insuficijencija nadbubrežne žlijezde bila je povezana s direktnom inhibicijom steroidogeneze djelovanjem azola. U bolesnika koji uzimaju kortikosteroide inhibicija CYP3A4, te time i metabolizma kortikosteroida, povezana s vorikonazolom, može dovesti do suviška kortikosteroida i supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti

dio 4.5). Prijavljen je i Cushingov sindrom sa ili bez naknadne insuficijencije nadbubrežne žlijezde u bolesnika koji su primali vorikonazol istodobno s kortikosteroidima.

Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu npr. budezonid i intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se u njih pojave znakovi i simptomi Cushingovog sindroma ili insuficijencija nadbubrežne žlijezde.

Dugotrajno liječenje

Dugotrajno izlaganje (liječenje ili profilaksa) duže od 180 dana (6 mjeseci) zahtijeva temeljitu procjenu omjera koristi i rizika pa stoga liječnici trebaju razmotriti treba li ograničiti izloženost lijeku Vorikonazol Hikma (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC) (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u vezi s dugotrajnim liječenjem lijekom Vorikonazol Hikma (vidjeti dio 4.8).

Neinfektivni periostitis s povišenim vrijednostima fluorida i alkalne fosfataze prijavljen je u transplantiranih bolesnika. Ako se u bolesnika razvije bol u skeletu, a radiološki nalazi upućuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog savjetovanja treba razmotriti prekid primjene lijeka Vorikonazol Hikma (vidjeti dio 4.8).

Nuspojave vezane uz vid

Prijavljeni su slučajevi produljenih nuspojava vida koje uključuju zamagljen vid, optički neuritis i papiloedem (vidjeti dio 4.8)

Bubrežne nuspojave

Tijekom primjene vorikonazola u teških je bolesnika zamijećeno akutno zatajenje bubrega. Tijekom liječenja vorikonazolom bolesnici će vjerojatno istodobno primati neki nefrotoksičan lijek i imati popratnu bolest koja može dovesti do slabljenja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Nadzor bubrežne funkcije

Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg poremećaja bubrežne funkcije. To uključuje laboratorijske pretrage, a naročito određivanje vrijednosti kreatinina u serumu.

Nadzor funkcije gušterače

Bolesnike, pogotovo djecu, u kojih postoje faktori rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna kemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica) treba pomno nadzirati tijekom liječenja vorikonazolom. Pri ovakvom kliničkom stanju može se razmotriti praćenje vrijednosti amilaza ili lipaza u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vorikonazola u pedijatrijskih ispitanika mlađih od dvije godine nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Vorikonazol je indiciran u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina. Kod pedijatrijske populacije primijećena je veća učestalost povišenih enzima jetre (vidjeti dio 4.8). Funkciju jetre je potrebno pratiti i u djece i u odraslih. Bioraspoloživost nakon peroralne primjene može biti ograničena u djece u dobi od 2 do < 12 godina ako imaju malapsorpciju ili premalu tjelesnu težinu za dob. U takvim se slučajevima preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

- Ozbiljne kožne nuspojave (uključujući SCC)

Učestalost fototoksičnih reakcija veća je u pedijatrijskoj populaciji. Budući je prijavljen razvoj SCC-a, obavezne su stroge mjere fotozaštite u ovoj populaciji bolesnika. U djece s lezijama uzrokovanih

fotostarenjem, kao što su lentigo ili pjegice, preporučuje se izbjegavanje sunca i dermatološki kontrolni pregledi čak i nakon prekida liječenja.

Profilaksa

U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem (hepatotoksičnost, teške kožne reakcije uključujući fototoksičnost i SCC, teški ili produženi poremećaji vida i periostitis) treba razmisliti o prekidu liječenja vorikonazolom i primjeni zamjenskih antimikotika.

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

Kada se vorikonazol primjenjuje istodobno s efavirenzom, dozu vorikonazola treba povećati na 400 mg svakih 12 sati, a dozu efavirenta smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Glasdegib (supstrat CYP3A4)

Očekuje se da će istodobna primjena vorikonazola povećati koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervala (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a.

Inhibitori tirozin kinaze (supstrat CYP3A4)

Očekuje se da će istodobna primjena vorikonazola s inhibitorima tirozin kinaze koji se metaboliziraju pomoću enzima CYP3A4 povećati koncentracije inhibitora tirozin kinaze u plazmi i rizik od nuspojava. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 4.5).

Rifabutin (potentni induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg dvaput na dan) osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina):

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da će vorikonazol značajno povišiti koncentracije everolimusa. Trenutno nema dovoljno podataka da bi se mogle dati preporuke za doziranje u tom slučaju (vidjeti dio 4.5).

Metadon (supstrat CYP3A4)

Budući da je nakon istodobne primjene s vorikonazolom došlo do povećanja razine metadona, kod istodobne primjene metadona i vorikonazola preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnih učinaka metadona, uključujući produljenje QTc-intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

Opijati kratkog djelovanja (supstrati CYP3A4)

Kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom, treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i ostalih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil) (vidjeti dio 4.5). Budući da je poluvijek alfentanila četverostruko produljen pri istodobnoj primjeni alfentanila s vorikonazolom, a u neovisnom je objavljenom ispitivanju istodobna primjena vorikonazola s fentanilom rezultirala povećanjem prosječnog AUC_{0-∞} fentanila, možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (uključujući dulji nadzor respiratorne funkcije).

Opijati dugog djelovanja (supstrati CYP3A4)

Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. hidroksidona) kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom. Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (vidjeti dio 4.5).

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

Istodobna primjena peroralnog vorikonazola i peroralnog flukonazola dovela je do značajnog povećanja vrijednosti C_{max} i AUC_τ vorikonazola u zdravih ispitanika. Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži 217,6 mg natrija po bočica, što odgovara 10,9% aksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ciklodekstrini

Prašak za otopinu za infuziju sadrži ciklodekstrine (3200 mg ciklodekstrina u jednoj bočici što odgovara 160 mg/ml kada se rekonstituiru u 20 ml, vidjeti dijelove 2 i 6.1) što može utjecati na svojstva (poput toksičnost) djelatne tvari i drugih lijekova. Sigurnosni aspekti ciklodekstrina razmatrani su tijekom razvoja i sigurnosne ocjene lijeka.

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega može doći do akumulacije ciklodekstrina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vorikonazol se metabolizira putem izoenzima citokroma P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 i inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu povisiti, a njihovi induktori sniziti koncentraciju vorikonazola u plazmi, a vorikonazol potencijalno može povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih izoenzima citokroma P450, što se osobito odnosi na tvari koje se metaboliziraju putem CYP3A4 jer je vorikonazol jak inhibitor CYP3A4 iako je povećanje AUC-a ovisno o supstratu (vidjeti tablicu u nastavku).

Ako nije navedeno drugačije, ispitivanja interakcija s drugim lijekovima provedena su u zdravih odraslih muškaraca, uz višekratnu primjenu peroralne doze vorikonazola od 200 mg dvaput na dan do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Ti su rezultati važni i za druge populacije i puteve primjene.

Vorikonazol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju lijek koji produljuje QTc-interval. Istodobna je primjena kontraindicirana kada postoji mogućnost da će vorikonazol povećati plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju pomoću izoenzima CYP3A4 (određeni antihistaminici, kinidin, cisaprid, pimozid), (vidjeti u nastavku i dio 4.3).

Tablica interakcija

Interakcije između vorikonazola i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici (oznaka "QD" znači jedanput na dan, "BID" dvaput na dan, "TID" triput na dan, a "ND" znači da nije određeno) poredane prema terapijskoj skupini. Smjer strelice kod svakog farmakokinetičkog parametra određen je ovisno o tome nalazi li se vrijednost koja predstavlja 90%-tni interval pouzdanosti omjera geometrijske sredine unutar ($\leftrightarrow$), ispod ($\downarrow$) ili iznad ($\uparrow$) granica raspona 80-125%. Zvjezdicom (*) je označena dvosmjerna interakcija. AUC_{τ} predstavlja područje ispod krivulje koncentracija: vrijeme tijekom intervala doziranja, AUC_t područje ispod krivulje od početne, nulte točke do vremena kad se izmjerila prva koncentracija lijeka, a $AUC_{0-\infty}$ područje ispod krivulje od početne, nulte točke do beskonačnosti.

Interakcije su u tablici prikazane sljedećim redoslijedom: kontraindikacije, one koje zahtijevaju prilagodbu doze i pažljivo kliničko i/ili biološko praćenje te na kraju one kod kojih nema značajnije farmakokinetičke interakcije, ali mogu biti od kliničkog interesa za ovo terapijsko područje.

Lijek	Interakcija promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Antacidi		
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH]	Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 18% Vorikonazol AUC_{τ} $\uparrow$ 23%	Nije potrebna prilagodba doze
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol C_{max} $\uparrow$ 116% Omeprazol AUC_{τ} $\uparrow$ 280% Vorikonazol C_{max} $\uparrow$ 15% Vorikonazol AUC_{τ} $\uparrow$ 41% Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Ranitidin (150 mg BID) [povećava želučani pH]	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Nije potrebna prilagodba doze.
Antiarritmici		
Digoksin (0,25 mg QD) [supstrat P-glikoproteina]	Digoksin C_{max} $\leftrightarrow$ Digoksin AUC_{τ} $\leftrightarrow$	Nije potrebna prilagodba doze.
Kinidin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije kinidina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc- intervala, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Antibakterijski lijekovi		
Flukloksacilin [inductor CYP450]	Zabilježene su značajno smanjene koncentracije vorikonazola u plazmi.	Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu vorikonazola s flukloksacilinom, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.
Makrolidni antibiotici Azitromicin (500 mg QD) Eritromicin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} i AUC_{τ} ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.
Rifabutin [snažan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)* 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 78% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_{τ} ↑ 331% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 87%	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.
Rifampicin (600 mg QD) [snažan induktor CYP450]	Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 96%	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv raka		
Glasdegib [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervalu.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Tretinoin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Inhibitori tirozin kinaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti plazmatske koncentracije inhibitora tirozin kinaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pomno kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).

Venetoklaks [supstrat CYP3A]	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povišiti koncentracije venetoklaksu u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksu (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksu sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
Vinka alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na vinkristin i vinblastin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Antikoagulansi		
Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) [supstrat CYP2C9]	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.
Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (uključujući, no ne ograničavajući se na fenpropakumon, acenokumarol) [supstrati CYP2C9 i CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povišiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.	
Antikonvulzivi		
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (uključujući, no ne ograničavajući se na fenobarbital, mefobarbital) [snažni induktori CYP450]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Fenitoin [supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 69% Fenitoin C_{max} ↑ 67% Fenitoin AUC_{τ} ↑ 81% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 39%	Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poviši na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika s manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).
Antidijabetici		
Sulfonilureje (uključujući, no ne ograničavajući se na: tolbutamid, glipizid, gliburid) [supstrati CYP2C9]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.

Antimikotici		
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Vorikonazol C _{max} ↑ 57% Vorikonazol AUC _τ ↑ 79% Flukonazol C _{max} ND Flukonazol AUC _τ ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
Antihistaminici		
Astemizol [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Terfenadin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije terfenadina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv HIV-a		
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor i supstrat CYP3A4]	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↔ Vorikonazol AUC _τ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4] Visoka doza (400 mg BID) Niska doza (100 mg BID)*	 Ritonavir C _{max} i AUC _τ ↔ Vorikonazol C _{max} ↓ 66% Vorikonazol AUC _τ ↓ 82% Ritonavir C _{max} ↓ 25% Ritonavir AUC _τ ↓ 13% Vorikonazol C _{max} ↓ 24% Vorikonazol AUC _τ ↓ 39%	 Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.
Drugi inhibitori HIV proteaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [supstrati i inhibitori CYP3A4]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.

Efavirenz (a non-nucleoside Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [<i>induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4</i>] Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 77% U usporedbi s dozom efavirenza od 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol AUC_{τ} ↓ 7%	Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg QD ili više je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenza snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (uključujući, no ne ograničavajući se na delavirdin, nevirapin)* [<i>supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450</i>]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja in vitro pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o učinku efavirenza na vorikonazol upućuju na to NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Antipsihotici		
Lurasidon [<i>supstrat CYP3A4</i>]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije lurasidona u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Pimozid [<i>supstrat CYP3A4</i>]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije pimozida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc- intervala, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i>.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Antivirusni lijekovi		
Letermovir [<i>induktor CYP2C9 i CYP2C19</i>]	Vorikonazol C_{max} ↓ 39% Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44% Vorikonazol C_{12} ↓ 51%	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovinom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.

Benzodiazepini		
[supstrati CYP3A4] Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski) Midazolam ((jedna doza od 7,5 mg peroralno) Drugi benzodiazepini (uključujući, no ne ograničavajući se na triazolam, alprazolam)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 3,7 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 puta Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 1,03 puta Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Kardiovaskularni lijekovi		
Ivabradin [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ivabradina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Pojačivači transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze		
Ivakaftor [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povišiti koncentracije ivakaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.	Preporučuje se smanjenje doze ivakaftora.
Derivati ergota		
Ergot alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na ergotamin i dihidroergotamin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povišiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi za gastrointestinalnu pokretljivost		
Cisaprid [supstrat CYP3A4]	ako nije ispitivano, povišene koncentracije cisaprida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Biljni lijekovi		
Gospina trava [induktor CYP450; induktor P-glikoproteina] 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Vorikonazol AUC_{0-∞} ↓ 59%	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Imunosupresivi		
<i>[supstrati CYP3A4]</i>		
Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)	Ciklosporin $C_{\max}$ ↑ 13% Ciklosporin AUC_{τ} ↑ 70%	Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo kontrolirati razinu ciklosporina. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine ciklosporina i po potrebi povećati doza.</u>
Everolimus <i>[također supstrat P-glikoproteina]</i>	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povišiti koncentracije everolimusa u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povišiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).
Sirolimus (jedna doza od 2 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Sirolimus $C_{\max}$ ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta	Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)	Takrolimus $C_{\max}$ ↑ 117% Takrolimus AUC_{τ} ↑ 221%	Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na jednu trećinu prijašnje doze i pažljivo kontrolirati razinu takrolimusa. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine takrolimusa i po potrebi povišiti doza.</u>
Mikofenolatna kiselina (jedna doza od 1 g) <i>[supstrat UDP-glukuronil transferaze]</i>	Mikofenolatna kiselina $C_{\max}$ ↔ Mikofenolatna kiselina AUC_{τ} ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Lijekovi za snižavanje lipida/inhibitori HMG-CoA reduktaze		
Statini (npr. lovastatin) <i>[supstrati CYP3A4]</i>	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.
Nesteroidni selektivni antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MR)		
Finerenon <i>[supstrat CYP3A4]</i>	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povišiti koncentracije finerenona u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

<i>Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)</i>		
<i>[supstrati CYP2C9]</i> Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAIL-ima. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
<i>Opioidi</i>		
Opijati dugog djelovanja <i>[supstrati CYP3A4]</i> Oksikodon (jedna doza od 10 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta	Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidroksidona). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Metadon (32-100 mg QD) <i>[supstrat CYP3A4]</i>	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31% R-metadon (aktivni) AUC_{τ} ↑ 47% S-metadon C_{max} ↑ 65% S-metadon AUC_{τ} ↑ 103%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QTc-intervalu. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Opijati kratkog djelovanja <i>[supstrati CYP3A4]</i> Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
<i>Antagonisti opioidnih receptora</i>		
Naloksehol <i>[supstrat CYP3A4]</i>	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije naloksehola u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Oralni kontraceptivi* <i>[supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]</i> Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Noretisteron C_{max} ↑ 15% Noretisteron AUC_{τ} ↑ 53% Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol AUC_{τ} ↑ 46%	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.

Steroidi		
Kortikosteroidi		
Prednizolon (jedna doza od 60 mg) [supstrat CYP3A4]	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze. Trebpa pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu, npr. budezonid, i kortikosteroide za intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Antagonisti vazopresinskih receptora		
Tolvaptan [supstrat CYP3A]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.	Kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni vorikonazola u trudnica.

Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Nije poznat potencijalan rizik za ljude.

Vorikonazol Hikma se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako korist liječenja za majku jasno ne nadilazi mogući rizik za plod.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi uvijek moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja vorikonazolom.

Dojenje

Nije se ispitivalo izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja lijekom Vorikonazol Hikma.

Plodnost

U istraživanjima na životinjama nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vorikonazol Hikma umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može izazvati prolazne i reverzibilne promjene vida, uključujući zamagljen vid, promijenjenu/pojačanu vidnu percepciju i/ili fotofobiju. Dok traju navedeni simptomi, bolesnici moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje, kao što je upravljanje vozilima ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil vorikonazola u odraslih temelji se na objedinjenoj bazi podataka o sigurnosti primjene u više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odrasla bolesnika u terapijskim kliničkim ispitivanjima) i dodatnih 270 odraslih ispitanika u ispitivanjima profilakse. Riječ je o heterogenoj populaciji sastavljenoj od bolesnika s malignim hematološkim bolestima, bolesnika s kandidijazom jednjaka i refraktornim gljivičnim infekcijama zaraženih virusom HIV-a, bolesnika bez neutropenije s kandidemijom ili aspergilozom te zdravih dobrovoljaca.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su oštećenje vida, pireksija, osip, povraćanje, mučnina, proljev, glavobolja, periferni edem, abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre, respiratorni distress i bol u abdomenu.

Nuspojave su općenito bile blage do umjereno teške. Nisu uočene klinički značajne razlike kada su sigurnosni podaci analizirani vezano uz dob, rasu ili spol.

Tablični prikaz nuspojava

S obzirom da je većina ispitivanja bila otvorenog tipa, u sljedećoj su tablici navedene nuspojave svih uzroka i kategorije učestalosti kod 1873 odrasle osobe iz kombiniranih terapijskih (1603) i profilaktičkih (270) ispitivanja, razvrstane prema organskim sustavima.

Kategorije učestalosti izražene su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasa organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sinusitis	pseudomembranski i kolitis		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		karcinom skvamoznih stanica (uključujući kožni SCC <i>in situ</i> ili Bowenovu bolest)*, **			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , leukopenija, anemija	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	

Klasa organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertoničnost ³ , parestezija, somnolencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidni poremećaj ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida ⁶	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca ⁷ , papiloedem ⁸ , okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT-intervalu na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	torsades de pointes, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i	respiratorni distres ⁹	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			

Klasa organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
sredoprsja					
Poremećaji probavnog sustava	proljev, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, žutica kolestatska, hepatitis ¹⁰	zatajenje jetre, hepatomegalija,olecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ⁸ , angio edem, aktiničkakeratoza*, multiformni pseudoporfirijski eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	Artritis, periostitis*,**		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica ¹¹ , astenija, zimica	reakcija na mjestu injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

**Kategorija učestalosti temelji se na opservacijskom ispitivanju u kojem su se koristili podaci iz stvarne primjene dobiveni iz sekundarnih izvora podataka u Švedskoj.

¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

² Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.

³ Uključuje zakočenost šije i tetaniju.

⁴ Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

⁶ Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.

⁷ Produženi optički neuritis prijavljen je nakon stavljanja lijeka u promet. Vidjeti dio 4.4.

⁸ Vidjeti dio 4.4.

⁹ Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.

¹⁰ Uključuje oštećenja jetre uzrokovana lijekovima, toksični hepatitis, hepatocelularne ozljede i hepatotoksičnost.

¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

Opis odabranih nuspojava

Oštećenja vida

Oštećenja vida s vorikonazolom bila su vrlo česta u kliničkim ispitivanjima (uključujući zamagljeni vid, fotofobiju, kloropsiju, kromatopsiju, sljepoću za boje, cijanopsiju, poremećaj oka, halo vid, noćnu sljepoću, oscilopsiju, fotopsiju, svjetlucajuću skotomu, smanjenje oštine vida, svjetlinu vida, ispade vidnog polja, skotome i ksanatopsiju). Ta su oštećenja vida bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina ih se spontano povukla u roku od 60 minuta te nisu primijećeni klinički značajni dugoročni poremećaji vida. Postoje dokazi o smanjenju intenziteta oštećenja vida kod primjene višekratnih doza vorikonazola. Oštećenja vida su uglavnom bila blaga, rijetko su dovela do prekida primjene lijeka i nisu bila povezana s dugoročnim posljedicama. Moguće je da su povezana s višim koncentracijama lijeka u plazmi i/ili višim dozama.

Mehanizam ovih reakcija nije poznat, iako je mjesto njihova nastanka najvjerojatnije u mrežnici. U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje utjecaja vorikonazola na funkciju mrežnice, u kojem je vorikonazol uzrokovao smanjenje valnih amplituda elektroretinograma (ERG). ERG mjeri električne struje u mrežnici. Promjene na ERG-u nisu se pogoršavale tijekom 29 dana primjene lijeka i u cijelosti su se povukle nakon prestanka primjene vorikonazola.

Nakon što je lijek stavljen u promet bile su prijavljene produljene nuspojave vida (vidjeti dio 4.4).

Kožne reakcije

Kožne su reakcije bile vrlo česte u bolesnika liječenih vorikonazolom u kliničkim ispitivanjima, no to su bili bolesnici s ozbiljnim osnovnim bolestima koji su istodobno primali velik broj lijekova. U većini slučajeva radilo se o blagim do umjereno teškim osipima. Bolesnici su tijekom primjene vorikonazola razvijali teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) (manje često), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (rijetko) i multiformni eritem (rijetko) (vidjeti dio 4.4).

Ako se u bolesnika pojavi osip, treba ga pomno nadzirati te prekinuti primjenu Vorikonazola Hikma u slučaju progresije lezija. Opisane su i reakcije fotoosjetljivosti, kao što su pjege, lentigo i aktinička keratoza, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljen je karcinom skvamoznih stanica na koži (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) u bolesnika koji su liječeni vorikonazolom kroz duži vremenski period, mehanizam djelovanja još nije utvrđen (vidjeti dio 4.4).

Testovi funkcije jetre

Ukupna incidencija povećanja vrijednosti transaminaza >3 x ULN (ne nužno uključujući i nuspojavu) u ispitanika koji su u kliničkim ispitivanjima primali vorikonazol iznosila je 18,0 % (319/1768) u odraslih i 25,8% (73/283) kod pedijatrijskih ispitanika koji su primili vorikonazol u kombiniranu terapijsko-profilaktičku svrhu. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre povezani s višim koncentracijama vorikonazola u plazmi i/ili višim dozama. Većina odstupanja vrijednosti parametara funkcije jetre se tijekom

primjene lijeka normalizirala bez prilagodbe doze, ili nakon prilagodbe doze, uključujući i prekid primjene lijeka.

U bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolešću liječenje vorikonazolom se povezivalo sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Tu se ubrajaju slučajevi žutice, hepatitisa i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom infuzije intravenskog oblika vorikonazola u zdravih ispitanika su nastupile anafilaktoidne reakcije, uključujući crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, vrućicu, znojenje, tahikardiju, stezanje u prsima, zaduhu, nesvjesticu, mučninu, svrbež i osip. Simptomi su se pojavili odmah po započinjanju infuzije (vidjeti dio 4.4).

Profilaksa

U otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju, u kojem su uspoređivani vorikonazol i itrakonazol kao primarna profilaksa u odraslih i u adolescentnih primatelja alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazije gljivične infekcije, trajni prekid liječenja vorikonazolom zbog nuspojava prijavljen je u 39,3% ispitanika u usporedbi s 39,6% ispitanika u skupini koja je primala itrakonazol. Jetrene nuspojave izazvane liječenjem rezultirale su trajnim prekidom ispitivanog lijeka u 50 ispitanika (21,4%) liječenih vorikonazolom i 18 ispitanika (7,1%) liječenih itrakonazolom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost vorikonazola ispitana je u 288 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina (169) i 12 do <18 godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola ispitana je također u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <12 godina u programima milosrdne primjene lijeka. Općenito, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, u odnosu na odrasle bolesnike, kod pedijatrijskih je bolesnika u kliničkim ispitivanjima, kao nuspojava, zabilježen trend povećanja učestalosti povišenog enzima jetre (14,2% povećanih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3% kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća pojavnost kožnih reakcija (poglavito eritema) u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobivala vorikonazol u okviru programa milosrdne primjene lijeka zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se nije mogla isključiti povezanost s vorikonazolom): reakcija fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje vrijednosti bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), papiloedem (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježena su 3 slučajna predoziranja. Sva 3 slučaja zabilježena su u djece koja su dobila do 5 puta veću intravensku dozu vorikonazola od preporučene. Prijavljena je samo jedna nuspojava i to fotofobija u trajanju od 10 minuta.

Antidot za vorikonazol nije poznat.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Intravenski vehikulum, SBECD, odstranjuje se hemodijalizom, klirensom od 55 ml/min. U slučaju predoziranja hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju vorikonazola i SBECD-a iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola. ATK oznaka: J02AC03

Mehanizam djelovanja

Vorikonazol je triazolski antimikotik. Primarni je način djelovanja vorikonazola inhibicija gljivičnim citokromom P450 posredovane demetilacije 14-alfa-lanosterola, što predstavlja ključni korak u biosintezi gljivičnog ergosterola. Akumulacija 14-alfa-metil sterola povezana je s posljedičnim nestajanjem ergosterola iz gljivične stanične membrane i može biti odgovorna za antifungalno djelovanje vorikonazola. Vorikonazol je pokazao veću selektivnost za enzime gljivičnog citokroma P450 nego za različite enzimske sustave citokroma P450 u sisavaca.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U 10 ispitivanja s terapijskom primjenom lijeka medijan prosječnih plazmatskih koncentracija u pojedinačnih ispitanika u svim ispitivanjima bio je 2425 ng/ml (interkvartilni raspon od 1193 do 4380 ng/ml), dok je medijan maksimalnih plazmatskih koncentracija iznosio 3742 ng/ml (interkvartilni raspon od 2027 do 6302 ng/ml). Nije utvrđena pozitivna povezanost između prosječne, maksimalne ili minimalne koncentracije vorikonazola u plazmi i djelotvornosti lijeka u terapijskim ispitivanjima, niti je ta povezanost istražena u ispitivanjima profilakse.

Farmakokinetičko-farmakodinamičke analize podataka iz kliničkih ispitivanja otkrile su pozitivnu povezanost između koncentracija vorikonazola u plazmi i poremećaja testova funkcije jetre kao i poremećaja vida. Prilagodbe doze nisu istražene u ispitivanjima profilakse.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vorikonazol pokazuje širok spektar antifungalne aktivnosti *in vitro*, sa snažnim djelovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) te fungicidnim djelovanjem protiv svih ispitanih vrsta iz roda *Aspergillus*. Nadalje, vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na nove gljivične patogene, uključujući i rodove *Scedosporium* ili *Fusarium*, čija je osjetljivost na postojeće antimikotike ograničena.

Klinička je djelotvornost, definirana kao djelomičan ili potpun odgovor, 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 za ograničen broj *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, vrste iz roda *Scedosporium* uključujući *S. apiospermum*, *S. prolificans* te vrste iz roda *Fusarium*.

Ostale liječene gljivične infekcije (često s djelomičnim ili potpunim odgovorom) obuhvaćaju izolirane slučajeve infekcija uzrokovanih vrstama iz roda *Alternaria*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, vrstama iz roda *Cladosporium*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, vrstama iz roda *Penicillium* uključujući *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* i vrstama iz roda *Trichosporon*, uključujući *T. beigeli*.

Zabilježena je aktivnost *in vitro* protiv kliničkih izolata vrsta iz rodova *Acremonium*, *Alternaria*, *Bipolaris* i *Cladophialophora* te *Histoplasma capsulatum*, gdje je najveći broj sojeva bio inhibiran pri koncentracijama vorikonazola u rasponu od 0,05 do 2 µg/ml.

Dokazana je i aktivnost *in vitro* protiv vrsta iz rodova *Curvularia* i *Sporothrix*, no klinički značaj tog nalaza nije poznat.

Granične vrijednosti

Prije početka liječenja treba uzeti uzorke za mikokulturu i druge relevantne laboratorijske pretrage (serologija, histopatologija) kako bi se izoliralo i identificiralo uzročnike. S liječenjem se može započeti prije

nego budu poznati rezultati kulture i drugih laboratorijskih pretraga; međutim, kad ti rezultati budu poznati, antimikrobnu terapiju treba uskladiti s dobivenim nalazima.

Vrste koje najčešće uzrokuju infekcije u ljudi uključuju *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, a uobičajene minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) vorikonazola za sve navedene vrste iznose manje od 1 mg/l.

Međutim, djelovanje vorikonazola *in vitro* na vrste iz roda *Candida* nije ujednačeno. Konkretno, kod *C. glabrata*, vrijednosti MIK-a vorikonazola za izolate rezistentne na flukonazol proporcionalno su veće od onih za izolate osjetljive na flukonazol. Stoga svakako treba učiniti napor da se *Candida* identificira do razine vrste. Ako je dostupno ispitivanje osjetljivosti na antimikotike, rezultati MIK-a mogu se interpretirati pomoću kriterija graničnih vrijednosti utvrđenih od strane Europskog odbora za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST).

EUCAST granične vrijednosti

Vrste iz roda <i>Candida</i> i <i>Aspergillus</i>	Granična vrijednost MIK-a (mg/L)	
	≤S (Osjetljivi)	>R (Rezistentni)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Candida krusei</i>	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Granične vrijednosti nevezane za vrstu za <i>Candidu</i> ³	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Nedovoljno dokaza ⁵	Nedovoljno dokaza ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Nedovoljno dokaza ⁵	Nedovoljno dokaza ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Nedovoljno dokaza ⁵	Nedovoljno dokaza ⁵
Granične vrijednosti nevezane za vrstu ⁶	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza

¹ Sojevi s MIK vrijednostima iznad granične vrijednosti osjetljiv/osjetljiv uz povećanu izloženost (Susceptible/Intermediate, S/I) su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Testovi identifikacije i osjetljivosti na antimikotike se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti te se, ako se rezultati potvrde, izolat mora poslati u referentni laboratorij. Sve dok nema dokaza vezanih uz klinički odgovor za potvrđene izolate s MIK vrijednostima iznad važeće granične vrijednosti rezistencije, potrebno ih je prijaviti kao rezistentne. Klinički odgovor od 76% postignut je kod infekcija uzrokovanih vrstama navedenim u nastavku, kada su MIK vrijednosti bile niže od ili jednake epidemiološkim graničnim vrijednostima. Stoga se populacije „divljeg tipa“ vrsta *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* smatraju osjetljivim.

² Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito veće nego one za *C. albicans*.

³ Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovise o distribucijama MIK vrijednosti određenih vrsta iz roda *Candida*. One se primjenjuju samo kod organizama koji nemaju određene granične vrijednosti.

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

⁵ Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito za jedno dvostruko razrjeđivanje veće nego one zabilježene kod *A. fumigatus*.

⁶ Nisu utvrđene granične vrijednosti nevezane za vrstu.

Kliničko iskustvo

Pozitivan ishod u ovom je odjeljku definiran kao potpun ili djelomičan odgovor.

Infekcije uzročnikom *Aspergillus* – djelotvornost u bolesnika s aspergilozom s lošom prognozom

Vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na vrste iz roda *Aspergillus*. Djelotvornost vorikonazola i korist s obzirom na preživljenje, u odnosu na konvencionalni amfotericin B, u primarnom liječenju akutne invazivne aspergiloze dokazana je u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju s 277 imunokompromitiranih bolesnika liječenih tijekom 12 tjedana. Vorikonazol se primjenjivao intravenski, počevši s udarnom dozom od 6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata i nastavljajući dozom održavanja od 4 mg/kg svakih 12 sati tijekom najmanje 7 dana. Nakon toga se moglo prijeći na peroralni oblik lijeka u dozi od 200 mg svakih 12 sati. Medijan trajanja intravenske primjene vorikonazola bio je 10 dana (raspon 2-85 dana). Nakon intravenskog liječenja medijan trajanja peroralne primjene vorikonazola je iznosio 76 dana (raspon 2-232 dana).

Zadovoljavajući opći odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje svih simptoma bolesti kao i rendgenskih/bronhoskopskih promjena prisutnih na početku liječenja) uočen je u 53% bolesnika liječenih vorikonazolom u usporedbi s 31% bolesnika liječenih usporednim lijekom. Stopa 84-dnevnog preživljenja je kod primjene vorikonazola bila statistički značajno veća od one kod primjene usporednog lijeka, a pokazala se i klinički i statistički značajna korist vorikonazola s obzirom na vrijeme do nastupa smrti i vrijeme do prekida terapije zbog toksičnih učinaka lijeka.

Ovo je ispitivanje potvrdilo rezultate ranijeg prospektivnog ispitivanja, u kojem je zabilježen pozitivan ishod u bolesnika s faktorima rizika za lošu prognozu, uključujući reakciju presatka protiv primatelja, te posebice infekcije mozga (obično povezane s gotovo 100%-tnom smrtnošću).

U ispitivanju su bili uključeni bolesnici s aspergilozom mozga, sinusa, pluća ili diseminiranom aspergilozom koji su imali transplantaciju koštane srži ili solidnih organa, ili su bolovali od hematoloških malignih bolesti, karcinoma i AIDS-a.

Kandidemija u bolesnika bez neutropenije

Djelotvornost vorikonazola u odnosu na primjenu režima liječenja amfotericinom B nakon kojeg se davao flukonazol u primarnom liječenju kandidemije dokazana je u otvorenom komparativnom ispitivanju. U ispitivanje je bilo uključeno 370 bolesnika (starijih od 12 godina) s dokazanom kandidemijom no bez neutropenije, od kojih je njih 248 liječeno vorikonazolom. Devet bolesnika iz skupine liječene vorikonazolom i 5 iz skupine liječene amfotericinom B pa potom flukonazolom, imali su i mikološki dokazanu infekciju dubokih tkiva. Bolesnici sa zatajenjem bubrega nisu bili uključeni u ispitivanje. Medijan trajanja liječenja u obje je terapijske skupine iznosio 15 dana. U primarnoj je analizi, a prema kriterijima Povjerenstva za analizu rezultata (engl. *Data Review Committee* - DRC) koje nije znalo koji su lijek ispitanici uzimali, pozitivan odgovor definiran kao povlačenje/poboljšanje svih kliničkih znakova i simptoma infekcije uz eradikaciju *kandide* iz krvi i inficiranih dubokih tkiva 12 tjedana po završetku liječenja. Bolesnici u kojih nije učinjena procjena 12 tjedana po završetku liječenja ubrojeni su među one koji nisu odgovorili na liječenje. U toj je analizi pozitivan odgovor na liječenje utvrđen u 41% bolesnika u obje skupine.

U sekundarnoj analizi u kojoj su korištene ocjene DRC-a u posljednjoj ocjenjivoj vremenskoj točki (završetak liječenja, odnosno 2, 6 ili 12 tjedana po završetku liječenja), stopa pozitivnog odgovora u skupini liječenoj vorikonazolom iznosila je 65%, a u skupini liječenoj amfotericinom B pa potom flukonazolom 71%. Procjena ispitivača o uspješnosti liječenja u svakoj od navedenih vremenskih točaka prikazana je u sljedećoj tablici:

Vremenska točka	Vorikonazol (N=248)	Amfotericin B → flukonazol (N=122)
Završetak liječenja	178 (72 %)	88 (72 %)
2 tjedna po završetku	125 (50 %)	62 (51 %)

liječenja		
6 tjedana po završetku liječenja	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tjedana po završetku liječenja	104 (42 %)	51 (42 %)

Ozbiljne refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika s ozbiljnim refraktornim sistemskim infekcijama čiji je uzročnik bila *Candida* (uključujući kandidemiju, diseminiranu i druge oblike invazivne kandidijaze), u kojih prethodno liječenje drugim antimikoticima, posebice flukonazolom, nije bilo djelotvorno. Pozitivan odgovor postignut je u 24 bolesnika (u 15 potpun, a u 9 djelomičan). Kod infekcija uzrokovanih drugim vrstama kandidate osim *C. albicans* rezistentnima na flukonazol, pozitivan je odgovor zabilježen u 3/3 slučaja za *C. krusei* (potpun odgovor) i u 6/8 slučajeva za *C. glabrata* (5 potpunih, 1 djelomičan odgovor). Podaci o kliničkoj djelotvornosti bili su potkrijepljeni ograničenim podacima o osjetljivosti.

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*

Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljiva:

Vrsta iz roda *Scedosporium*: Pozitivan odgovor na liječenje vorikonazolom postignut je u 16 (6 potpunih, 10 djelomičnih odgovora) od 28 bolesnika s infekcijom uzročnika *S. apiospermum* te u 2 (oba djelomična odgovora) od 7 bolesnika s infekcijom uzročnika *S. proliferans*. Uz to, uspješan odgovor je zabilježen i u 1 od 3 bolesnika s infekcijama izazvanima više nego jednim uzročnikom, uključujući i nekim iz roda *Scedosporium*.

Vrsta iz roda *Fusarium*: Sedam od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom uspješno je odgovorilo na terapiju (3 potpuna, 4 djelomična odgovora). Od 7 navedenih bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1 infekciju sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 2 od njih je ishod liječenja bio pozitivan.

U većine bolesnika liječenih vorikonazolom zbog spomenutih rijetkih infekcija prethodno liječenje drugim antimikoticima nije bilo uspješno ili ih nisu podnosili.

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – djelotvornost u primatelja transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. hematopoietic stem cell transplant, HSCT) bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije

Vorikonazol je uspoređen s itraconazolom kao primarna profilaksa u otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih i adolescentnih primatelja alogene HSCT bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije. Uspjeh je definiran kao sposobnost nastavljanja profilakse ispitivanim lijekom 100 dana nakon HSCT-a (bez prekida >14 dana) i preživljenje bez dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije 180 dana nakon HSCT-a. Skupina modificirane ITT populacije (engl. modified intent-to-treat, MITT) uključivala je 465 primatelja alogene HSCT, a 45% bolesnika imalo je akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Od svih bolesnika, 58% podvrgnuto je mijeloablativnom postupku. Profilaksa ispitivanim lijekom započeta je neposredno nakon HSCT-a: 224 primilo je vorikonazol, a 241 primilo je itraconazol. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom bio je 96 dana za vorikonazol i 68 dana za itraconazol u skupini MITT.

Stope uspjeha i drugi sekundarni ishodi prikazani su u tablici u nastavku:

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol N=224	Itraconazol N=241	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti (CI)	P- vrijednos ti
Uspjeh na 180. dan*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16., % (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Uspjeh na 100. dan	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**

Dovršeno najmanje 100 dana profilakse ispitivanim lijekom	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Preživljenje do 180. dana	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija tijekom uzimanja ispitivanog lijeka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primarni ishod ispitivanja

** Razlika u udjelima, 95%-tni CI i p-vrijednosti dobivene nakon prilagodbe za randomizaciju

Stopa pojave invazivne gljivične infekcije (IFI) do 180. dana i primarni ishod ispitivanja, tj. uspjeh na 180. dan, za bolesnike s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML), odnosno s mijeloablativnim postupkom, prikazani su u tablici u nastavku:

Akutna mijeloična leukemija (AML)

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti interval (CI)
Pojava invazivne gljivične infekcije – 180. dan	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Uspjeh na 180. dan*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%, 27,7%)***

* Primarni ishod ispitivanja

** Uz primjenu granice od 5%, dokazana je neinferiornost

***Razlika u udjelima, 95%-tni CI dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

Mijeloablativni postupci liječenja

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti interval (CI)
Pojava invazivne gljivične infekcije – 180. dan	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Uspjeh na 180. dan*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Primarni ishod ispitivanja

** Uz primjenu tolerancije od 5%, dokazana je neinferiornost

*** Razlika u udjelima, 95%-tni CI dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

Sekundarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – djelotvornost u primatelja HSCT s prethodnom dokazanom ili vjerojatnom invazivnom gljivičnom infekcijom

Vorikonazol je ispitivan kao sekundarna profilaksa u otvorenom, neusporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih primatelja alogene HSCT s prethodnom dokazanom ili vjerojatnom invazivnom gljivičnom infekcijom. Primarni ishod bila je stopa pojave dokazane i vjerojatne invazivne gljivične infekcije tijekom prve godine nakon HSCT-a. Skupina MITT obuhvaćala je 40 bolesnika s prethodnom invazivnom gljivičnom infekcijom, uključujući 31 s aspergilozom, 5 s kandidijazom i 4 s drugom invazivnom gljivičnom infekcijom. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom bio je 95,5 dana u skupini MITT.

Dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije nastale su u 7,5% (3/40) bolesnika tijekom prve godine nakon HSCT-a, uključujući jedan slučaj kandidemije, jedan slučaj scedosporioze (oba relapse prethodne invazivne gljivične infekcije) te jedan slučaj zigomikoze. Stopa preživljenja na 180. Dan bila je 80,0% (32/40), a u 1. godini bila je 70,0% (28/40).

Trajanje liječenja

U kliničkim je ispitivanjima 705 bolesnika primalo vorikonazol dulje od 12 tjedana, a 164 bolesnika dulje od 6 mjeseci.

Pedijatrijska populacija

Vorikonazolom je liječeno 53 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do <18 godina u dva prospektivna, otvorena, nekomparativna, multicentrična klinička ispitivanja. Jedno je ispitivanje uključivalo 31 bolesnika s mogućom, dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom (IA), od čega je 14 bolesnika imalo dokazanu ili vjerojatnu IA i bilo je uključeno u analize djelotvornosti MITT. Drugo je ispitivanje uključivalo 22 bolesnika s invazivnom kandidijazom, uključujući kandidemiju (ICC) i ezofagalnu kandidijazu (EC) koje zahtijevaju primarno liječenje ili postupke spašavanja života bolesnika, od kojih je 17 uključeno u analize djelotvornosti MITT. Kod bolesnika s IA-om ukupne stope globalne reakcije nakon 6 tjedana bile su 64,3% (9/14), stopa globalne reakcije bila je 40% (2/5) za bolesnike u dobi od 2 do <12 godina i 77,8% (7/9) kod bolesnika u dobi od 12 do <18 godina. Kod bolesnika s ICC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 85,7% (6/7), a za bolesnike s EC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 70% (7/10). Ukupna stopa reakcije (ICC i EC zajedno) bila je 88,9% (8/9) za bolesnike u dobi od 2 do <12 godina i 62,5% (5/8) za bolesnike u dobi od 12 do <18 godina.

Klinička ispitivanja u kojima je ispitivan QTc-interval

U placebom kontroliranom, randomiziranom, ukrižanom ispitivanju s primjenom jednokratne doze lijeka praćen je učinak lijeka na QTc-interval u zdravih dobrovoljaca. Ispitivanje je provedeno sa 3 različite peroralne doze vorikonazola i ketokonazolom. Srednja vrijednost maksimalnog produljenja QTc intervala u odnosu na početne vrijednosti, korigirana za placebo, iznosila je 5,1 ms kod primjene doze vorikonazola od 800 mg, 4,8 ms kod primjene doze od 1200 mg te 8,2 ms kod primjene doze od 1600 mg, dok je kod primjene ketokonazola u dozi od 800 mg produljenje iznosilo 7,0 ms. Niti u jednog ispitanika iz bilo koje skupine se QTc-interval nije produljio za ≥ 60 ms u odnosu na početnu vrijednost. Niti u jednog ispitanika nije primijećeno produljenje intervala preko potencijalno klinički značajnog praga od 500 ms.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opća farmakokinetička obilježja

Određena su farmakokinetička svojstva vorikonazola u zdravih ispitanika, u posebnim populacijskim skupinama te u bolesnika. Tijekom 14-dnevne peroralne primjene vorikonazola u dozi od 200-300 mg dvaput na dan u bolesnika s rizikom za razvoj aspergiloze (uglavnom bolesnika s malignim neoplazmama limfatičkog i hematopoetskog sustava) opažena farmakokinetička svojstva - brza i stabilna apsorpcija, kumulacija i nelinearna farmakokinetika - odgovarala su onima opaženima u zdravih ispitanika.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_{τ}) za 2,5 puta. Peroralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost vorikonazolu kao kod intravenske primjene doze od 3 mg/kg. Peroralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost kao kod intravenske primjene doze od 4 mg/kg. Kada se primjenjuju preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže postižu se tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

Apsorpcija

Vorikonazol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene, a vršne koncentracije u

plazmi ($C_{\max}$) dostižu se 1-2 sata nakon primjene. Procjenjuje se da apsolutna bioraspoloživost vorikonazola nakon peroralne primjene iznosi oko 96%. Nakon višekratne primjene vorikonazola s punomasnim obrokom $C_{\max}$ se smanjuje za 34%, a AUC_{τ} za 24%. Na apsorpciju vorikonazola ne utječu promjene želučanog pH.

Distribucija

Volumen distribucije vorikonazola u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 4,6 l/kg, što ukazuje na opsežnu raspodjelu u tkiva. Procjenjuje se da vezanje na proteine plazme iznosi 58%. U svim uzorcima cerebrospinalnog likvora osmero bolesnika iz programa milosrdne primjene lijeka utvrđene su mjerljive koncentracije vorikonazola.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se vorikonazol metabolizira pomoću jetrenih izoenzima citokroma P450, i to CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

Ispitivanja *in vivo* ukazuju na značajnu ulogu enzima CYP2C19 u metabolizmu vorikonazola. Ovaj enzim iskazuje genetski polimorfizam. Primjerice, može se očekivati da će 15-20% azijske populacije biti spori metabolizatori. Među pripadnicima bijele i crne rase prevalencija sporih metabolizatora iznosi 3-5%. Ispitivanja provedena u zdravih bijelaca i Japanaca pokazala su da spori metabolizatori imaju prosječno 4 puta veću izloženost vorikonazolu (AUC_{τ}) nego odgovarajući im homozigotni brzi metabolizatori. Ispitanici koji su heterozigotni brzi metabolizatori izloženi su vorikonazolu u prosjeku dvostruko više nego odgovarajući im homozigotni brzi metabolizatori.

Glavni metabolit vorikonazola je N-oksid, koji čini 72% radioaktivno obilježenih metabolita koji cirkuliraju u plazmi. Ovaj metabolit ima minimalno antifungalno djelovanje i kao takav ne pridonosi ukupnoj djelotvornosti vorikonazola.

Eliminacija

Vorikonazol se eliminira putem jetrenog metabolizma, a svega 2% doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku.

Nakon primjene doze radioaktivno obilježenog vorikonazola približno se 80% radioaktivnosti nađe u mokraći nakon višekratne intravenske primjene, a 83% u mokraći nakon višekratne peroralne primjene. Većina (> 94%) ukupne radioaktivnosti izluči se tijekom prvih 96 sati i nakon peroralne i nakon intravenske primjene.

Terminalni poluvijek vorikonazola ovisan je o dozi i iznosi približno 6 sati pri dozi od 200 mg (peroralno). Zbog nelinearne farmakokinetike terminalni poluvijek nije koristan pretkazatelj kumulacije ni eliminacije vorikonazola.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol

U ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka $C_{\max}$ i AUC_{τ} je u zdravih mladih žena bio 83%, odnosno 113% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu zabilježene značajne razlike u $C_{\max}$ i AUC_{τ} između zdravih starijih muškaraca i žena (≥ 65 godina).

U kliničkom programu doze se nisu prilagođavale s obzirom na spol. Sigurnosni profil i koncentracije u plazmi zabilježene u muških i ženskih bolesnika bili su podjednaki. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu na temelju spola.

Starije osobe

U jednom ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka $C_{\max}$ i AUC_{τ} je u zdravih starijih muškaraca bio je 61%, odnosno 86% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u $C_{\max}$ i AUC_{τ} između zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

U ispitivanjima s terapijskom primjenom lijeka doze se nisu prilagođavale s obzirom na dob. Uočena je povezanost koncentracije u plazmi i dobi. Sigurnosni je profil vorikonazola podjednak u mladim i starijih bolesnika te stoga nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze u djece i adolescenata temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescentnih bolesnika u dobi 12 do < 17 godina. Primjena višekratnih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dvaput na dan te višekratnih peroralnih doza (koristeći prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg i 6 mg/kg te 200 mg dvaput na dan ocijenjena je u 3 pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u adolescenata ocijenjena je primjena intravenske udarne doze od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, nakon čega je slijedila intravenska doza od 4 mg/kg dvaput na dan i peroralna primjena tableta od 300 mg dvaput na dan. U usporedbi s odraslima, u pedijatrijskih je bolesnika zabilježena veća varijabilnost između ispitanika.

Usporedba farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskoj i odrasloj populaciji pokazala je da je predviđena ukupna izloženost (AUC_t) u djece nakon intravenske primjene udarne doze od 9 mg/kg bila usporediva s onom u odraslih nakon intravenske primjene udarne doze od 6 mg/kg. Predviđena ukupna izloženost u djece nakon i.v. primjene doze održavanja od 4 mg/kg dvaput na dan bila je usporediva s onom u odraslih nakon i.v. primjene 3 mg/kg dvaput na dan, dok je izloženost u djece nakon i.v. primjene doze od 8 mg/kg dvaput na dan bila usporediva s onom u odraslih nakon i.v. primjene doze od 4 mg/kg dvaput na dan. Predviđena ukupna izloženost u djece nakon primjene peroralne doze održavanja od 9 mg/kg (najviše 350 mg) dvaput na dan bila je usporediva s onom u odraslih nakon primjene doze od 200 mg dvaput na dan. Primjenom intravenske doze od 8 mg/kg omogućuje se približno dvostruko veća izloženost vorikonazolu u odnosu na peroralnu dozu od 9 mg/kg.

Viša intravenska doza održavanja u djece u odnosu na odrasle odražava veći kapacitet eliminacije lijeka u pedijatrijskih bolesnika zbog većeg omjera između jetrene mase i tjelesne mase. Međutim, bioraspoloživost nakon peroralne primjene može biti ograničena u pedijatrijskih bolesnika s malapsorpcijom i vrlo malom tjelesnom težinom za njihovu dob. U tom se slučaju preporučuje intravenska primjena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu u većine adolescenata bila je usporediva s onom u odraslih koji su primali isti režim doziranja. Međutim, opažena je niža izloženost vorikonazolu u nekim mlađim adolescenata male tjelesne težine u odnosu na odrasle. Ti ispitanici vjerojatno mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego adolescentima/odraslima. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, adolescenti u dobi od 12 do-14 godina koji teže manje od 50 kg trebaju primiti doze za djecu (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega (razine kreatinina u serumu > 2,5 mg/dl) dolazi do kumulacije intravenskog vehikuluma, SBECd-a (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jedne peroralne doze (200 mg) AUC_t je bio 233% veći u ispitanika s blagom do umjerenom teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B) u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom. Oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na vezivanje vorikonazola za proteine.

U ispitivanju primjene višekratnih peroralnih doza AUC_t je bio podjednak u ispitanika s umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij B) koji su dobivali dozu održavanja od 100 mg dvaput na dan i u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom koji su primali dozu od 200 mg dvaput na dan. Nema podataka o farmakokinetici u bolesnika s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza vorikonazola pokazala su da je jetra ciljni organ. Kao i kod drugih antimikotika, hepatotoksičnost je zabilježena pri razinama izloženosti u plazmi koje su podjednake onima koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi. U štakora, miševa i pasa vorikonazol je također izazvao

minimalne promjene nadbubrežne žlijezde. Standardna ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti odnosno kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti vorikonazol se pokazao teratogenim u štakora te embriotoksičnim u kunića, pri sustavnoj izloženosti jednakoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, pri nižim razinama izloženosti od onih koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi, vorikonazol je produljio gestacijski period i trajanje okota, uz otežan okot koji je za posljedicu imao veći mortalitet majki i manje perinatalno preživljenje mladunčadi. Ovi učinci na okot vjerojatno su posredovani mehanizmima specifičnima za pojedinu vrstu koji uključuju smanjenje razina estradiola i odgovaraju učincima ostalih azolskih antimikotika. Primjena vorikonazola nije proizvela poremećaje plodnosti mužjaka i ženski štakora pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza.

Neklinički podaci o intravenskom vehikulu SBECD-u pokazali su da su glavni učinci bili vakuolizacija epitela mokraćnog sustava i aktiviranje makrofaga u jetri i plućima u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza. S obzirom da je rezultat GPMT testa (testa senzibilizacije na zamorcima) bio pozitivan, liječnici propisivači moraju imati na umu da intravenski oblik vorikonazola može izazvati reakcije preosjetljivosti. Standardna ispitivanja genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti pomoćne tvari SBECD-a nisu otkrila poseban rizik za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti SBECD-a. Pokazalo se da je onečišćenje prisutno u SBECD-u alkilirajuća mutagena tvar, dokazano kancerogena u glodavaca. To onečišćenje treba smatrati tvari s kancerogenim potencijalom u ljudi. U svjetlu tih podataka, liječenje intravenskim oblikom ne smije trajati dulje od 6 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev sulfobutileter beta ciklodekstrin (SBECD)

6.2 Inkompatibilnosti

Vorikonazol Hikma se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji ili kanili. Potrebno je provjeriti vrećicu kako bi se bilo sigurno da je infuzija dovršena. Kada se dovrši infuzija lijeka Vorikonazol Hikma, ista se linija može upotrijebiti za primjenu drugih intravenskih lijekova.

Krvni pripravci i kratkotrajna infuzija koncentriranih otopina elektrolita:

Poremećaje elektrolita poput hipokalemije, hipomagnezemije i hipokalcemije treba korigirati prije započinjanja liječenja vorikonazolom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Vorikonazol Hikma se ne smije primjenjivati u isto vrijeme s bilo kojim krvnim pripravkom ili kratkotrajnom infuzijom koncentriranih otopina elektrolita, čak ni ako se koriste dvije odvojene infuzijske linije.

Potpuna parenteralna prehrana:

Infuzija pripravka potpune parenteralne prehrane (engl. total parenteral nutrition, TPN) *ne* mora se prekidati ako se istodobno primjenjuje Vorikonazol Hikma, ali je treba davati u zasebnoj infuzijskoj liniji. Ako se primjenjuju putem višelumenskog katetera, za pripravak potpune parenteralne prehrane i Vorikonazola Hikma moraju se koristiti različiti ulazi. Vorikonazol Hikma se ne smije razrjeđivati s 4,2% otopinom natrijevog bikarbonata za infuziju. Kompatibilnost s drugim koncentracijama nije poznata.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon pripreme

Za pripremljenu otopinu kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 36 sati na 2°C do 8°C.

Nakon razrjeđivanja:

Za razrijeđenu otopinu za infuziju kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 36 sati na 2°C do 8°C nakon čega slijedi 3 sata na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku), osim ako priprema nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 30 ml (prozirno staklo tipa I) s klorobutilnim gumenim čepom i zaštitnom aluminijskom kapicom s mat crvenim plastičnim zatvaračem. Pakiranja s 1 do 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prašak se priprema za primjenu ili s 19 ml vode za injekcije ili s 19 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%), kako bi se dobio iskoristivi volumen od 20 ml bistrog koncentrata koji sadrži 10 mg/ml vorikonazola. Preporučuje se uporaba standardne (neautomatizirane) štrcaljke od 20 ml, kako bi se osiguralo odmjeravanje točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon pripreme s 19 ml vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) dobiva se bistra otopina.

Lijek je samo za jednokratnu upotrebu. Neupotrijebljenu otopinu treba odbaciti. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Prije primjene se potreban volumen pripremljenog koncentrata dodaje u jednu od preporučenih kompatibilnih infuzijskih otopina (detaljnije su navedene u nastavku), kako bi se dobila konačna otopina vorikonazola koja sadrži 0,5 – 5 mg/ml.

Potreban volumen koncentrata lijeka Vorikonazol Hikma od 10 mg/ml

Tjelesna težina (kg)	Volumen koncentrata lijeka Vorikonazol Hikma (10 mg/ml) potreban 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)	-	-

Pripremljena otopina može se razrijediti sa:

otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%)
 složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju
 otopinom 5% glukoze i Ringerove otopine s laktatom za intravensku infuziju
 otopinom 5% glukoze i 0,45% natrijevog klorida za intravensku infuziju
 otopinom 5% glukoze za intravensku infuziju
 otopinom 5% glukoze u otopini kalijevog klorida od 20 mEq za intravensku infuziju
 otopinom 0,45% natrijevog klorida za intravensku infuziju
 otopinom 5% glukoze i 0,9% natrijevog klorida za intravensku infuziju

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
 Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B, Fervença
 2705-906 Terrugem SNT
 Portugal

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1004/001 pakiranje s 1 bočicom
 EU/1/15/1004/002 pakiranje s 5 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27 Svibanj 2015
 Datum zadnje obnove: 24 Mart 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**
- Kartica s upozorenjima za bolesnika o fototoksičnosti i SCC-u:
 - Podsjeća bolesnike na rizik od fototoksičnosti i SCC-a kože tijekom liječenja vorikonazolom.
 - Podsjeća bolesnika kada i kako prijaviti značajne znakove i simptome fototoksičnosti i raka kože.
 - Podsjeća bolesnike na poduzimanje koraka radi umanjivanja rizika od kožnih reakcija i SCC kože (izbjegavanje izravnog izlaganja suncu, upotreba sredstava za sunčanje i zaštitne odjeće) tijekom liječenja vorikonazolom te da informiraju zdravstvene radnike ako se pojave znatne promjene na koži.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje s 1 (ili 5) bočicom(a)

1. NAZIV LIJEKA

Vorikonazol Hikma 200 mg prašak za otopinu za infuziju
vorikonazol

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.
Nakon pripreme, jedan ml sadrži 10 mg vorikonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćna tvar: natrijev sulfobutileter beta ciklodekstrin (SBECD). Za dodatne informacije pogledajte Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
1 bočica
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Samo za intravensku primjenu.
Prije primjene lijek se mora pripremiti i razrijediti.
Bočica za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vorikonazol Hikma 200 mg prašak za infuziju
vorikonazol
Za primjenu u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene potrebno je pripremiti i razrijediti – vidjeti Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Vorikonazol Hikma 200 mg prašak za otopinu za infuziju vorikonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi (pogledajte dio 4).

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vorikonazol Hikma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Vorikonazol Hikma
3. Kako se primjenjuje Vorikonazol Hikma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vorikonazol Hikma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vorikonazol Hikma i za što se koristi

Vorikonazol Hikma sadrži djelatnu tvar vorikonazol. Vorikonazol Hikma je lijek za liječenje gljivičnih infekcija. Djeluje tako da uništava ili zaustavlja rast gljivica koje uzrokuju infekcije.

Koristi se za liječenje bolesnika (odraslih i djece starije od 2 godine) koji imaju:

- invazivnu aspergilozu (vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Aspergillus*),
- kandidemiju (drugu vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Candida*) u bolesnika bez neutropenije (bolesnika s neuobičajeno malim brojem bijelih krvnih stanica),
- ozbiljne invazivne infekcije uzrokovane vrstama iz roda *Candida* kada je gljivica otporna na flukonazol (drugi lijek za liječenje gljivičnih infekcija),
- ozbiljne gljivične infekcije uzrokovane vrstama iz rodova *Scedosporium* ili *Fusarium* (dva različita tipa gljivica).

Vorikonazol Hikma je namijenjen bolesnicima s gljivičnim infekcijama koje se pogoršavaju, a mogu biti opasne po život.

Prevenција gljivičnih infekcija u visokorizičnih primatelja transplantacije koštane srži.

Ovaj se lijek smije uzimati samo pod nadzorom liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Vorikonazol Hikma

Nemojte primati Vorikonazol Hikma

- Ako ste alergični na djelatnu tvar vorikonazol ili na natrijev sulfobutileter beta ciklodekstrin (naveden u dijelu 6.).

Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali neke druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili biljne lijekove.

Lijekovi navedeni u sljedećem popisu ne smiju se uzimati za vrijeme liječenja lijekom Vorikonazol Hikma:

- terfenadin (koristi se za liječenje alergija)

- astemizol (koristi se za liječenje alergija)
- cisaprid (koristi se za ublažavanje želučanih tegoba)
- pimozyd (koristi se za liječenje duševnih bolesti)
- kinidin (koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- ivabradin (koristi se za liječenje simptoma kroničnog zatajenja srca)
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze)
- efavirenz (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više jednom na dan
- karbamazepin (koristi se za liječenje epileptičkih napadaja)
- fenobarbital (koristi se kod teške nesanice i epileptičkih napadaja)
- ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin; koriste se za liječenje migrene)
- sirolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više dva puta na dan
- gospina trava (biljni pripravak)
- nalokseol (koristi se za liječenje zatvora uzrokovanog isključivo lijekovima protiv boli koji se nazivaju opioidi (npr. morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein))
- tolvaptan (koristi se za liječenje hiponatrijemije (niske razine natrija u krvi) ili za usporavanje smanjenja funkcije bubrega u bolesnika s bolešću policističnih bubrega)
- lurasidon (koristi se za liječenje depresije)
- finerenon (koristi se za liječenje kronične bolesti bubrega)
- venetoklaks (koristi se za liječenje bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom - KLL)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Vorikonazol Hikma:

- ako ste imali alergijsku reakciju na druge azole.
- ako bolujete ili ste ikada imali bolest jetre. Ako imate bolest jetre, liječnik će Vam možda propisati nižu dozu lijeka Vorikonazol Hikma. Za vrijeme liječenja lijekom Vorikonazol Hikma liječnik također mora nadzirati funkciju Vaše jetre putem krvnih pretraga.
- ako se zna da imate kardiomiopatiju, nepravilne otkucaje srca, usporen puls ili nepravilnost u elektrokardiogramu (EKG) koja se naziva „sindrom produljenog QTc-interval“.

Tijekom liječenja morate izbjegavati sunčevu svjetlost i izlaganje suncu. Važno je da pokrijete područja kože izložena suncu i koristite sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF) jer može doći do pojačane osjetljivosti kože na sunčeve UV zrake. To mogu dodatno povećati drugi lijekovi koji povećavaju osjetljivost kože na sunce kao što je metotreksat. Ove mjere opreza vrijede također i za djecu.

Za vrijeme liječenja lijekom Vorikonazol Hikma:

- odmah recite svom liječniku ako razvijete:
 - opekline od sunca
 - teški osip ili mjehure na koži
 - osjetite bol u kostima

Ako razvijete poremećaje kože opisane u prethodnom tekstu, Vaš liječnik može Vas uputiti dermatologu, koji nakon konzultacija može odlučiti da je važno da redovito dolazite na kontrole. Postoji mala šansa od razvoja karcinoma kože uz dugoročnu primjenu lijeka Vorikonazol Hikma.

Ako se u Vas pojave znakovi „insuficijencije nadbubrežnih žlijezda“ kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljnu količinu određenih steroidnih hormona poput kortizola što može dovesti do simptoma kao što su: kronični ili dugotrajan umor, slabost u mišićima, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu, obavijestite svog liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako se u Vas pojave znakovi „Cushingovog sindroma“ kod kojeg tijelo proizvodi previše hormona kortizola koji može dovesti do simptoma kao što su: porast tjelesne težine, nakupina masnog tkiva između ramena, zaobljeno lice, potamnijela koža na trbuhu, bedrima, grudima i rukama, stanjivanje kože, lako stvaranje modrica, visoka razina šećera u krvi, prekomjeren rast dlaka, pretjerano znojenje.

Vaš liječnik Vam mora nadzirati funkciju Vaše jetre i bubrega putem krvnih pretraga

Djeca i adolescenti

Vorikonazol Hikma se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i Vorikonazol Hikma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Kada se primjenjuju istodobno s lijekom Vorikonazol Hikma, neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Vorikonazol Hikma, ali i Vorikonazol Hikma može utjecati na djelovanje drugih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeći lijek, jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom Vorikonazol Hikma ako je to moguće:

- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozi od 100 mg dva puta na dan.
- glasdegib (koristi se za liječenje raka) – ako trebate koristiti oba lijeka, liječnik će učestalo pratiti Vaš srčani ritam

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom Vorikonazol Hikma, a možda će biti potrebno i prilagoditi dozu vorikonazola:

- rifabutin (koristi se za liječenje tuberkuloze). Ako već primete rifabutin, morat će se kontrolirati krvna slika i nuspojave na rifabutin.
- fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije). Ako već primete fenitoin, za vrijeme liječenja lijekom Vorikonazol Hikma morat će se pratiti koncentracija fenitoina u krvi i možda prilagoditi doza lijeka.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će možda trebati prilagoditi dozu lijeka ili provjeravati imaju li oni i/ili Vorikonazol Hikma i dalje željeni učinak:

- varfarin i ostale antikoagulanse (npr. fenprokumon, acenokumarol; primjenjuju se za usporavanje zgrušavanja krvi)
- ciklosporin (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- takrolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- sulfonilureje (tj. tolbutamid, glipizid, i gliburid) (koriste se za liječenje šećerne bolesti)
- statine (npr. atorvastatin, simvastatin) (koriste se za snižavanje razine kolesterola)
- benzodiazepine (npr. midazolam, triazolam) (koriste se kod teške nesanice i stresa)
- omeprazol (koristi se za liječenje vrijeda)
- oralne kontraceptive (ako uzimate Vorikonazol Hikma istodobno s oralnim kontraceptivima, možete imati nuspojave poput mučnine i poremećaja menstruacije)
- vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) (koriste se za liječenje raka)
- inhibitori tirozin kinaze (npr., aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (koriste se za liječenje raka)
- tretinoin (koristi se za liječenje leukemije)
- indinavir i druge inhibitore HIV proteaze (koriste se za liječenje HIV-a)
- nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (koriste se za liječenje HIV-a) (neke doze efavirenza NE smiju se koristiti istovremeno s lijekom Vorikonazol Hikma)
- metadon (koristi se za liječenje ovisnosti o heroinu)
- alfentanil, fentanil i ostale opijate kratkog djelovanja, kao što je sufentanil (lijekovi protiv bolova koji se koriste za vrijeme kirurških zahvata)
- oksikodon i ostale opijate dugog djelovanja, kao što je hidroksikodon (koriste se za ublažavanje umjerene do jake boli)
- nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen, diklofenak) (koriste se za liječenje boli i upale)
- flukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- everolimus (koristi se za liječenje uznapredovalog raka bubrega i u bolesnika s presatkom organa)
- letermovir (koristi se za sprječavanje citomegalovirusne bolesti nakon presatka koštane srži)

- ivacaftor (koristi se za liječenje cistične fibroze)
- flukloksacilin (antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)

Trudnoća i dojenje

Vorikonazol Hikma se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako Vaš liječnik nije tako odlučio. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju. Odmah se javite svom liječniku ako zatrudnite za vrijeme liječenja lijekom Vorikonazol Hikma.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vorikonazol Hikma može uzrokovati zamagljen vid ili neugodnu preosjetljivost na svjetlost. Ako to osjećate, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima. Obavijestite svog liječnika ako imate te nuspojave.

Vorikonazol Hikma sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 217,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 10,9% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Vorikonazol Hikma sadrži ciklodekstrin

Ovaj lijek sadrži 3200 mg ciklodekstrina u jednoj bočici što odgovara 160 mg/ml kada se pripremi za primjenu otapanjem u 20 ml. Ako imate bolest bubrega, obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.

3. Kako primati Vorikonazol Hikma

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti dozu lijeka ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koju imate.

Liječnik može promijeniti dozu ovisno o Vašem stanju.

Preporučena doza za odrasle (uključujući starije bolesnike) je kako slijedi:

	Intravenska primjena
Doza tijekom prva 24 sata (udarna doza)	6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata
Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	4 mg/kg dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može smanjiti dnevnu dozu na 3 mg/kg dva puta na dan.

Liječnik će možda odlučiti smanjiti dozu ako imate blagu do umjerenu cirozu jetre.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza za djecu i adolescente je kako slijedi:

	Intravenska primjena	
	Djeca u dobi od 2 do nepunih 12 godina i adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju manje od 50 kg	Adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju 50 kg i više; i svi adolescenti stariji od 14 godina
Doza tijekom prva 24 sata	9 mg/kg svakih 12 sati	6 mg/kg svakih 12 sati

sata (udarna doza)	tijekom prva 24 sata	tijekom prva 24 sata
Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	8 mg/kg dvaput na dan	4 mg/kg dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može povećati ili smanjiti dnevnu dozu.

Vorikonazol Hikma prašak za otopinu za infuziju će bolnički ljekarnik ili medicinska sestra pripremiti i razrijediti do točne koncentracije. (Dodatne informacije navedene su na kraju ove Upute o lijeku).

Tako pripremljeni lijek ćete primati intravenskom infuzijom (u venu) tijekom razdoblja od 1 do 3 sata, brzinom od najviše 3 mg/kg na sat.

Ako Vi ili Vaše dijete uzimate Vorikonazol Hikma za prevenciju gljivičnih infekcija, liječnik Vam može prestati davati Vorikonazol Hikma ako Vi ili Vaše dijete razvijete povezane nuspojave.

Ako se zaboravi primijeniti doza lijeka Vorikonazol Hikma

Budući da ćete ovaj lijek primati pod strogim nadzorom liječnika, nije vjerojatno da ćete propustiti dozu. Međutim, obavijestite liječnika ili ljekarnika ako mislite da ste propustili primiti dozu.

Ako prestanete primati Vorikonazol Hikma

Liječenje lijekom Vorikonazol Hikma nastaviti će se onoliko dugo koliko to preporučiti liječnik, no liječenje vorikonazolom ne smije trajati dulje od 6 mjeseci.

Bolesnicima s oslabljenim imunološkim sustavom ili onima s teškim infekcijama možda će biti potrebno dulje liječenje kako bi se spriječio povratak infekcije. Nakon što Vam se stanje poboljša, možda ćete umjesto infuzije u venu ovaj lijek uzimati u obliku tableta.

Kada liječnik odredi prekid liječenja lijekom Vorikonazol Hikma, ne biste trebali imati nikakvih nuspojava.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pojave li se nuspojave, one će u većini slučajeva biti blage i prolazne. Međutim, neke od njih mogu biti ozbiljne te zahtijevati liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave - Prestanite uzimati Vorikonazol Hikma i odmah se javite liječniku:

- osip
- žutica; promjene u krvnim pretragama jetrene funkcije
- pankreatitis (upala gušterače).

Druge nuspojave

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- oštećenje vida (promjene vida koje uključuju zamagljeni vid, izmjene doživljaja boja, neuobičajenu netoleranciju na vizualnu percepciju svjetlosti, sljepoću za boje, poremećaje oka, halo vid, noćnu sljepoću, ljuljajuću sliku, iskrenje pred očima, vizualnu auru, smanjenu oštrinu vida, vizualnu svjetlinu, gubitak dijela uobičajenog vidnog polja, točke pred očima)
- vrućica
- osip
- mučnina, povraćanje, proljev
- glavobolja

- oticanje udova
- bolovi u trbuhu
- otežano disanje
- povišeni jetreni enzimi

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala sinusa, upala desni, zimica, slabost
- smanjen (uključujući i značajno smanjen) broj nekih vrsta crvenih (katkad povezano s imunitetom) i/ili bijelih krvnih stanica (katkad popraćeno temperaturom), niski broj stanica koje se nazivaju trombociti i koje pomažu u zgrušavanju krvi
- nizak šećer u krvi, nizak kalij u krvi, nizak natrij u krvi
- tjeskoba, depresija, smetenost, uznemirenost, nemogućnost spavanja, halucinacije
- napadaji, nevoljno drhtanje ili nekontrolirani pokreti mišića, trnci ili neuobičajena osjetljivost kože, povećana napetost mišića, pospanost, omaglica
- krvarenje u oku
- problemi sa srčanim ritmom uključujući vrlo brze otkucaje srca, vrlo spore otkucaje srca, nesvjestica
- nizak krvni tlak, upala vene (može biti povezana sa stvaranjem krvnog ugruška)
- akutno otežano disanje, bol u prsima, oticanje lica (usne šupljine, usana i oko očiju), nakupljanje tekućine u plućima
- zatvor, probavne tegobe, upala usana
- žutica, upala jetre i oštećenje jetre
- kožni osipi koji mogu dovesti do jakog stvaranja mjehurića i ljuštenja kože karakterizirano ravnim, crvenim područjem kože koje je prekriveno malim izraslinama koje se spajaju, crvenilo kože
- svrbež
- gubitak kose
- bol u leđima
- zatajenje bubrega, krv u mokraći, promjene u testovima funkcije bubrega.
- opekline od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu
- rak kože

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- simptomi nalik gripi, nadraženost i upala probavnog trakta, upala probavnog trakta koja uzrokuje proljev povezan uz antibiotike, upala limfnih žila
- upala tankog tkiva kojim je obložena unutarnja stijenka trbuha i koja prekriva trbušne organe, povećani limfni čvorovi (ponekad bolni), zatajenje koštane srži, povećani broj eozinofila
- smanjena funkcija nadbubrežne žlijezde, smanjena aktivnost štitnjače
- poremećaj moždane funkcije, simptomi slični Parkinsonovoj bolesti, ozljeda živca s posljedičnom utrulošću, boli, trncima ili žarenjem u šakama ili stopalima
- smetnje ravnoteže ili koordinacije
- oticanje mozga
- dvoslike, ozbiljna stanja oka uključujući: bol i upalu očiju i vjeđa, neuobičajeni očni pokreti, oštećenje očnog živca s posljedičnim oštećenjem vida, oticanje optičkog diska
- smanjen osjet dodira
- poremećen osjet okusa
- poteškoće sa sluhom, zvonjenje u ušima, vrtoglavica
- upala određenih unutarnjih organa – gušterače i dvanaesnika, oticanje i upala jezika
- povećanje jetre, zatajenje jetre, bolest žučnog mjehura, žučni kamenci
- upala zglobova, upala vena ispod kože (što može biti povezano sa stvaranjem krvnog ugruška)
- upala bubrega, bjelanchvine u mokraći, oštećenja bubrega
- vrlo brz puls ili preskočeni otkucaji srca, katkad s nasumičnim električnim impulsima
- poremećaj elektrokardiograma (EKG-a)
- povišen kolesterol u krvi, povišena ureja u krvi
- alergijske kožne reakcije (ponekad teške), uključujući kožna stanja opasna po život koja uzrokuju bolne mjehure i rane na koži i sluzokoži, posebice u ustima, upalu kože, koprivnjaču, crvenilo i nadraženost

kože, crvenu ili ljubičastu promjenu boje kože koja može biti prouzročena niskim brojem trombocita, ekcem

- reakcija na mjestu infuzije
- alergijska reakcija ili pretjerani imunološki odgovor
- upala tkiva oko kosti

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- pretjerana aktivnost štitnjače
- propadanje moždane funkcije kao ozbiljna komplikacija jetrene bolesti
- gubitak većine vlakana vidnog živca, zamagljenje rožnice, neželjeni pokreti oka
- povećana osjetljivost na svjetlost popraćena mjehurićima
- poremećaj u kojem obrambeni sustav tijela napada dio perifernog živčanog sustava
- problemi s ritmom ili provođenjem srca (ponekad opasni po život)
- alergijska reakcija opasna po život
- poremećaj u zgrušavanju krvi
- alergijska reakcija kože (katkad ozbiljna), uključujući brzo oticanje (edem) kože, potkožnog tkiva, sluzokože i podsluzokože, svrab ili bolni dijelovi debele, crvene kože sa srebrnastim kožnim ljuskicama, nadraženost kože i sluzokože, kožna stanja opasna po život koja uzrokuju odvajanje velikih površina epidermisa, gornjeg sloja kože, od donjih dijelova kože
- male suhe ljuskaste mrlje na koži, katkad debele sa šiljcima ili "rogovima"

Nuspojave s nepoznatom učestalošću:

- pjege i pigmentirane mrlje

Druge značajne nuspojave čija učestalost nije poznata, ali mora biti odmah prijavljena Vašem liječniku:

- crvene, ljuskaste mrlje ili prstenasta oštećenja na koži koji mogu biti simptomi autoimune bolesti zvane kožni eritemski lupus

Kod primjene lijeka Vorikonazol Hikma su se manje često javile reakcije tijekom infuzije (uključujući crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, vrućicu, znojenje, ubrzani puls i nedostatak zraka). Ako se to dogodi, liječnik može prekinuti infuziju.

S obzirom da je poznato da Vorikonazol Hikma utječe na jetru i bubrege, liječnik Vam mora pratiti funkciju jetre i bubrega putem krvnih pretraga. Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u trbuhu ili ako se promijeni uobičajeni izgled stolice.

Prijavljen je rak kože u bolesnika koji su liječeni vorikonazolom kroz duži vremenski period.

Opekotine od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu nastale su češće u djece. Ako Vi ili Vaše dijete primijetite promjene na koži, Vaš liječnik može Vas uputiti dermatologu, koji nakon pregleda može ustanoviti da je važno da Vi ili Vaše dijete redovito dolazite na kontrolu. Povišeni jetreni enzimi zabilježeni su češće kod djece.

Obavijestite liječnika ako bilo koja od navedenih nuspojava potraje ili postane zabrinjavajuća.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u **Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vorikonazol Hikma

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na oznaci iza „Rok valjanosti“/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vorikonazol Hikma sadrži

- Djelatna tvar je vorikonazol. Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola, što odgovara koncentraciji otopine od 10 mg/ml nakon što je bolnički ljekarnik ili medicinska sestra pripreme prema uputama.
- Drugi sastojci su: natrijev sulfobutileter beta ciklodekstrin.

Kako Vorikonazol Hikma izgleda i sadržaj pakiranja

Vorikonazol Hikma je bijeli do gotovo bijeli liofilizirani kolačić.

Vorikonazol Hikma je dostupan u pakiranjima od 1 ili 5 staklenih bočica u obliku praška za otopinu za infuziju. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Proizvođači

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

AT / BE / DE / NL
Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT
Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

BG / CY / CZ / DK / EE / EL / FI / HR / HU /
IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL / PT
/ RO / SE / SI / SK
Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK
Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR
Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

ES
HIKMA ESPAÑA, S.L.U.
Tel: + 34 910075141

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Informacije o pripremi razrjeđivanju

Vorikonazol Hikma prašak za otopinu za infuziju se najprije mora pripremiti za primjenu ili s 19 ml vode za injekcije ili s 19 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) kako bi se dobio iskoristivi volumen od 20 ml bistrog koncentrata koji sadrži 10 mg/ml vorikonazola.

Preporučuje se uporaba standardne (neautomatizirane) štrcaljke od 20 ml, kako bi se osiguralo odmjeravanje točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Nakon pripreme s 19 ml vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) dobiva se bistra otopina.

Zatim se potreban volumen pripremljenog koncentrata dodaje u jednu od preporučenih kompatibilnih infuzijskih otopina navedenih u nastavku, kako bi se dobila konačna otopina lijeka Vorikonazol Hikma koja sadrži 0,5 – 5 mg/ml vorikonazola.

Ovaj lijek je samo za jednokratnu upotrebu. Neupotrijebljenu otopinu treba baciti. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice.

Nije za primjenu u obliku bolus injekcije.

Prije primjene ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Potreban volumen koncentrata lijeka Vorikonazol Hikma od 10 mg/ml

Tjelesna težina (kg)	Volumen koncentrata lijeka Vorikonazol Hikma (10 mg/ml) potreban 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)	-	-
-----	-------------	-------------	-------------	---	---

Vorikonazol Hikma je sterilni liofilizat bez konzervansa za jednokratnu primjenu.

Stabilnost nakon pripreme:

Za pripremu otopine kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 36 sati na 2°C do 8°C.

Stabilnost nakon razrjeđivanja:

Za razrijeđenu otopinu za infuziju kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 36 sati na 2°C do 8°C nakon čega slijedi 3 sata na sobnoj temperaturi.

Stoga se, s mikrobiološkog stajališta, jednom pripremljena otopina mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku), osim ako priprema za primjenu nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Kompatibilne infuzijske otopine:

Pripremljena otopina može se razrijediti sa:

otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%)
složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze i Ringerove otopine s laktatom za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze i 0,45% natrijevog klorida za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze u otopini kalijevog klorida od 20 mEq za intravensku infuziju
otopinom 0,45% natrijevog klorida za intravensku infuziju
otopinom 5% glukoze i 0,9% natrijevog klorida za intravensku infuziju

Nije poznata kompatibilnost lijeka Vorikonazol Hikma s otopinama za razrjeđivanje, osim prethodno navedenih (ili onih navedenih u dijelu „*Inkompatibilnosti*“).

Inkompatibilnosti:

Vorikonazol Hikma se ne smije primijeniti u istoj infuzijskoj liniji ili kanili istodobno s drugim lijekovima, uključujući i pripravke za parenteralnu prehranu (npr. Aminofusin 10% Plus).

Infuzija krvnih pripravaka ne smije se odvijati u isto vrijeme s primjenom lijeka Vorikonazol Hikma.

Infuzija pripravka potpune parenteralne prehrane može se odvijati u isto vrijeme s primjenom lijeka Vorikonazol Hikma, ali ne u istoj infuzijskoj liniji ili kanili.

Vorikonazol Hikma se ne smije razrjeđivati s 4,2% otopinom natrijevog bikarbonata za infuziju.