

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vorikonazol Hikma 200 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg vorikonazola.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg vorikonazola. Ko je raztopina rekonstituirana, je pred uporabo potrebna nadaljnja redčitev.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 217,6 mg natrija.

Ena viala vsebuje 3.200 mg ciklodekstrina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infundiranje)

Bela do umazano bela liofilizirana pogača.

pH rekonstituirane raztopine je 4,0 do 7,0.

Osmolalnost: 500± 50 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- zdravljenje invazivne aspergiloze
- zdravljenje kandidemije pri nenevtropeničnih bolnikih
- zdravljenje hudih, invazivnih, proti flukonazolu odpornih okužb s *Candido* (vključno s *C. krusei*)
- zdravljenje hudih glivičnih okužb, ki jih povzročajo *Scedosporium spp.* in *Fusarium spp.*

Vorikonazol je namenjen predvsem uporabi pri bolnikih z napredujočimi, potencialno smrtno nevarnimi okužbami.

Profilaksa invazivnih glivičnih okužb pri prejemnikih homolognih presadkov hematopoetskih matičnih celic (HSCT – Haematopoietic Stem Cell Transplant) z velikim tveganjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom in med zdravljenjem z vorikonazolom je treba spremljati in po potrebi korigirati elektrolitske motnje, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Vorikonazol je priporočljivo dajati s hitrostjo največ 3 mg/kg na uro v obdobju 1 do 3 ur.

Zdravljenje

Odrasli

Zdravilo Vorikonazol Hikma 200 mg prašek za raztopino za infundiranje je samo za intravensko uporabo. Peroralne oblike vorikonazola so na voljo s strani drugih proizvajalcev.

Zdravljenje je treba začeti z navedenim polnilnim odmerjanjem intravenske ali peroralne oblike vorikonazola, da se 1. dan doseže plazemsko koncentracijo, ki je blizu stanja dinamičnega ravnovesja. Glede na veliko peroralno biološko uporabnost (96 %, glejte poglavje 5.2) je menjava med intravensko in peroralno uporabo primerna, če je klinično indicirana.

Podrobne informacije o priporočilih za odmerjanje prikazuje naslednja preglednica:

	intravensko	peroralno*	
		<i>bolniki s telesno maso 40 kg in več**</i>	<i>bolniki s telesno maso manj kot 40 kg **</i>
polnilni odmerek (prvih 24 ur)	6 mg/kg vsakih 12 ur	400 mg vsakih 12 ur	200 mg vsakih 12 ur
vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)	4 mg/kg dvakrat na dan	200 mg dvakrat na dan	100 mg dvakrat na dan

*Peroralne oblike vorikonazola so na voljo s strani drugih proizvajalcev.

**To se nanaša tudi na bolnike, stare 15 let in več.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše, odvisno od bolnikovega kliničnega in mikološkega odziva. Pri dolgotrajni izpostavljenosti vorikonazolu, daljši od 180 dni (6 mesecev), je treba natančno oceniti razmerje med koristmi in tveganji (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prilagajanje odmerka (odrasli)

Če bolnik ne prenaša intravenskega zdravljenja s 4 mg/kg dvakrat na dan, odmerek zmanjšajte na 3 mg/kg dvakrat na dan.

Če bolnikov odziv na zdravljenje ni zadosten, se lahko vzdrževalni odmerek pri peroralnem dajanju poveča na 300 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg, se peroralni odmerek lahko poveča na 150 mg dvakrat na dan.

Če bolnik zdravljenja z večjim odmerkom ne more prenašati, peroralni odmerek zmanjšajte v korakih po 50 mg na vzdrževalni odmerek 200 mg dvakrat na dan (ali na 100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg).

Če se zdravilo uporablja za profilakso, glejte spodaj.

Otroci (2 do < 12 let) in mlajši mladostniki z majhno telesno maso (12 do 14 let in < 50 kg)

Vorikonazol je treba pri mlajših mladostnikih z majhno telesno maso odmerjati kot pri otrocih, saj lahko presnavljajo vorikonazol na način, ki je bolj podoben presnovi pri otrocih kot pri odraslih.

Priporočena shema odmerjanja je:

	intravensko	peroralno*
polnilni odmerek (prvih 24 ur)	9 mg/kg vsakih 12 ur	Ni priporočljivo.
vzdrževalni odmerek	8 mg/kg dvakrat na dan	9 mg/kg dvakrat na dan

(po prvih 24 urah)		(največji odmerek 350 mg dvakrat na dan)
--------------------	--	--

*Peroralne oblike vorikonazola so na voljo s strani drugih proizvajalcev.

Opomba: Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri 112 imunsko oslabeledih otrocih, starih od 2 do < 12 let, in 26 imunsko oslabeledih mladostnikih, starih od 12 do < 17 let.

Priporočljivo je, da zdravljenje začnemo z intravensko obliko, o peroralni uporabi pa razmislimo le po pomembnem kliničnem izboljšanju. Treba je upoštevati, da intravenski odmerek 8 mg/kg povzroči približno 2-krat večjo izpostavljenost vorikonazolu kot peroralni odmerek 9 mg/kg.

Vsi drugi mladostniki (12 do 14 let in ≥ 50 kg; 15 do 17 let ne glede na telesno maso)
Vorikonazol je treba odmerjati kot pri odraslih.

Prilagajanje odmerka (otroci [2 do < 12 let] in mlajši mladostniki z majhno telesno maso [12 do 14 let in < 50 kg])

Če je bolnikov odziv na zdravljenje nezadosten, se intravenski odmerek lahko povečuje v korakih po 1 mg/kg. Če bolnik zdravljenja ne prenaša, intravenski odmerek zmanjšujemo v korakih po 1 mg/kg.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, z insuficienco jeter ali ledvic ni raziskana (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Profilaksa pri odraslih in otrocih

Profilakso je treba začeti na dan transplantacije, uporablja pa se lahko največ 100 dni. Profilaksa mora biti čim krajša, trajanje pa naj bo odvisno od tveganja za pojav invazivne glivične okužbe (IGO), ki se kaže kot nevtropenija ali imunosupresija. Pri neprekinjeni imunosupresiji ali bolezni presadka proti prejemniku (GVHD - Graft Versus Host Disease) lahko traja največ 180 dni po transplantaciji (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja pri profilaksi je enak kot pri zdravljenju pri ustreznih starostnih skupinah. Glejte preglednice zdravljenja zgoraj.

Trajanje profilakse

Varnosti in učinkovitosti uporabe vorikonazola, daljše od 180 dni, v kliničnih preskušanjih niso ustrezno raziskali.

Uporaba vorikonazola pri profilaksi, daljši od 180 dni (6 mesecev), zahteva natančno oceno razmerja med koristmi in tveganji (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Naslednja navodila veljajo tako za zdravljenje kot tudi za profilakso

Prilagajanje odmerka

Če profilaksa ni učinkovita ali se pojavijo z zdravljenjem povezani neželeni učinki, odmerka ni priporočljivo prilagajati. Če se pojavijo z zdravljenjem povezani neželeni učinki, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom in uporabi drugih antimitotikov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Prilagajanje odmerka pri sočasni uporabi

Rifabutin ali fenitoin se lahko uporabita sočasno z vorikonazolom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola poveča na 5 mg/kg intravensko dvakrat na dan; glejte poglavji 4.4 in 4.5.

Efavirenz se lahko uporablja sočasno z vorikonazolom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola poveča na 400 mg vsakih 12 ur, odmerek efavirenza pa zmanjša za 50 %, tj. na 300 mg enkrat na dan. Ko se zdravljenje z vorikonazolom konča, je treba znova preiti na začetno odmerjanje efavirenza (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno do hudo prizadetim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) se pojavi kopičenje intravenskega vehikla SBECD. Pri teh bolnikih je treba uporabiti peroralni vorikonazol, razen če ocena tveganja in koristi pri bolniku upravičuje uporabo intravenskega vorikonazola. Pri teh bolnikih je treba skrbno nadzirati kreatinin v serumu; če se zviša, je treba razmisliti o prehodu na peroralno zdravljenje z vorikonazolom (glejte poglavje 5.2).

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

Intravenski vehikel SBECD se hemodializira z očistkom 55 ml/min.

Jetрна okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B), ki dobivajo vorikonazol, je priporočljivo uporabiti standardno polnilno odmerjanje, vzdrževalni odmerek pa prepoloviti (glejte poglavje 5.2).

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

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

Vorikonazol je bil povezan z zvišanjem testov jetrne funkcije in kliničnimi znaki okvare jeter, kot na primer ikterusom, zato ga smemo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabiti le, če korist odtehta možno tveganje. Bolnike s hudo jetrno okvaro je treba natančno nadzirati glede toksičnih učinkov zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost vorikonazola pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Vorikonazol Hikma je treba pred aplikacijo v obliki intravenske infuzije rekonstituirati in redčiti (glejte poglavje 6. 6). Ni primerno za bolusno injekcijo.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba vorikonazola je kontraindicirana z zdravili, katerih presnova je močno odvisna od CYP3A4 in katerih povečana koncentracija v plazmi vodi do resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij (glejte poglavje 4.5):

- terfenadinom, astemizolom,
- cisapridom,
- pimozidom, lurasidonom,
- kinidinom,
- ivabradinom,
- alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin),
- sirolimusom,
- naloksegolom,
- tolvaptanom,
- finerenonom,
- venetoklaksom. Sočasna uporaba je kontraindicirana na začetku zdravljenja in med titriranjem odmerka venetoklaksa.

Sočasna uporaba vorikonazola je kontraindicirana z zdravili, ki inducirajo CYP3A4 in pomembno zmanjšajo plazemsko koncentracijo vorikonazola:

Sočasna uporaba z rifampicinom, karbamazepinom, dolgodelujočimi barbiturati, kot je fenobarbital in šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

- **Efavirenz:**

Sočasna uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirenza v velikosti 400 mg enkrat na dan ali več je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5). Za informacije o sočasni uporabi vorikonazola in nižjih odmerkov efavirenza glejte poglavje 4.4.

- **Ritonavir:**

Sočasna uporaba z velikimi odmerki ritonavirja (400 mg in več, dvakrat na dan) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5). Za informacije o sočasni uporabi z nižjimi odmerki ritonavirja glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

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

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z intravenskim pripravkom ne sme trajati dlje kot 6 mesecev (glejte poglavje 5.3).

Srce in ožilje

Vorikonazol je bil povezan s podaljšanjem intervala QTc. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo vorikonazol in imajo dejavnike tveganja, kot so predhodno jemanje kardiotsičnih zdravil, kardiomiopatija, hipokaliemija in določena sočasno uporabljana zdravila, so bili opisani redki primeri *torsades de pointes*. Vorikonazol je treba pazljivo predpisati bolnikom s potencialno proaritmimi stanji, kot so:

- prirojeno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, posebej ob prisotnem popuščanju srca,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatske aritmije,
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki podaljšujejo interval QTc. Pred začetkom zdravljenja z vorikonazolom in med njim je treba spremljati in po potrebi korigirati elektrolitske motnje, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalcemija (glejte poglavje 4.2). Na zdravih prostovoljcih je bila izvedena študija, ki je preučevala učinek enkratnega odmerka vorikonazola, v višini 4-kratnega običajnega dnevnega odmerka, na interval QTc. Pri nobenem od preskušancev ni prišlo do podaljšanja intervala prek potencialno klinično pomembnih 500 milisekund (glejte poglavje 5.1).

Z infundiranjem povezane reakcije

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

Hepatotoksičnost

V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z vorikonazolom ugotavljali hude jetrne reakcije (med drugim klinični hepatitis, holestazo in fulminantno odpoved jeter, tudi s smrtnimi primeri). Primere jetrnih reakcij so opažali predvsem pri bolnikih s hudimi že obstoječimi boleznimi (zlasti hematološkimi malignomi). Med bolniki brez drugih prepoznavnih dejavnikov tveganja so se pojavile prehodne jetrne reakcije, vključno s

hepatitisom in ikterusom. Jetrna disfunkcija je bila po prekinitvi zdravljenja običajno reverzibilna (glejte poglavje 4.8).

Nadzor delovanja jeter

Bolnike, ki dobivajo vorikonazol, je treba skrbno nadzorovati glede hepatotoksičnosti. Klinična obravnava mora obsegati laboratorijsko oceno delovanja jeter (zlasti AST in ALT) na začetku zdravljenja z vorikonazolom in vsaj enkrat tedensko v prvem mesecu zdravljenja. Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše, če pa se na podlagi ocene koristi in tveganj zdravljenje nadaljuje (glejte poglavje 4.2), se lahko pogostost nadzora zmanjša na enkrat mesečno, če ni sprememb vrednosti testov jetrne funkcije.

Če se vrednosti testov jetrne funkcije izrazito zvečajo, je treba zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Hikma prekiniti, razen če medicinska ocena koristi in tveganj zdravljenja za bolnika upravičuje nadaljnjo uporabo.

Delovanje jeter je treba nadzirati tako pri otrocih kot pri odraslih.

Resni dermatološki neželeni učinki

- Fototoksičnost
Poleg tega je bilo zdravilo Vorikonazol Hikma povezano s fototoksičnostjo, vključno z reakcijami, kot so efelide, lentigo, aktinična keratoza in psevdoporfirija. Pri sočasni uporabi učinkovin, ki povzročajo povečano občutljivost na svetlobo (npr. metotreksat, itd.) obstaja povečano tveganje za kožne reakcije/toksičnost za kožo. Priporočljivo je, da se vsi bolniki, vključno z otroci, med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Hikma izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi in sledijo ukrepom, kot so zaščitna oblačila in krema za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem.
- Ploščatocelični karcinom kože
Pri bolnikih, med katerimi so nekateri v preteklosti poročali o fototoksičnih reakcijah, so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože *in situ* oziroma Bowenovo boleznijo). Če se fototoksične reakcije pojavijo, mora bolnika obravnavati več zdravnikov specialistov. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Hikma in uporabi drugih antimikotikov ter bolnika napotiti k dermatologu. Če pa se zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Hikma nadaljuje, je treba bolnike redno in sistematično dermatološko ocenjevati, da se omogoči zgodnje odkrivanje in obravnavanje predrakavih lezij. Če se odkrijejo predrakave lezije na koži ali ploščatocelični karcinom kože, je treba zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Hikma prekiniti (glejte spodnje poglavje Dolgotrajno zdravljenje).
- Hudi kožni neželeni učinki
Pri uporabi vorikonazola so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reactions), kot so na primer Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ter reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Če se bolniku pojavi izpuščaj, ga je treba skrbno spremljati in jemanje zdravila Vorikonazol Hikma prekiniti, če lezije napredujejo.

Neželeni učinki na nadledvični žlezi

Pri bolnikih, ki so prejeli azole, vključno z vorikonazolom, so poročali o reverzibilnih primerih insuficience nadledvične žleze. O insuficienci nadledvične žleze so poročali pri bolnikih, ki so prejeli azole sočasno s kortikosteroidi ali brez njih. Pri bolnikih, ki prejema azole brez kortikosteroidov, je insuficienca nadledvične žleze povezana z neposrednim zaviranjem steroidogeneze z azoli. Pri bolnikih, ki jemljejo kortikosteroide, z vorikonazolom povezano zaviranje njihove presnove s CYP3A4 lahko povzroči presežek kortikosteroidov in supresijo nadledvične žleze (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so prejeli vorikonazol sočasno s kortikosteroidi, so poročali tudi o Cushingovem sindromu, s posledično insuficienco

nadledvične žleze ali brez nje.

Bolnike, ki se dolgotrajno zdravijo z vorikonazolom in kortikosteroidi (vključno z inhalacijskimi kortikosteroidi, npr. budezonidom in intranazalnimi kortikosteroidi), je treba natančno nadzirati glede okvare delovanja skorje nadledvične žleze tako med zdravljenjem kot ob prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki in simptomi Cushingovega sindroma ali insuficience nadledvične žleze.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri dolgotrajni izpostavljenosti (pri zdravljenju ali profilaksi), daljši od 180 dni (6 mesecev), je treba natančno oceniti razmerje med koristmi in tveganji, zato morajo zdravniki razmisliti o potrebi po zmanjšanju izpostavljenosti zdravilu Vorikonazol Hikma (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

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

Pri bolnikih s presadkom so poročali o neinfektivnem periostitisu, ki ga spremlja zvišanje ravni fluorida in alkalne fosfataze. Če se pri bolniku pojavi bolečina v skeletu in rezultati radiološke preiskave nakazujejo na periostitis, je treba po obravnavati s strani več zdravnikov specialistov razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Hikma (glejte poglavje 4.8).

Neželeni učinki na vid

Poročali so o dolgotrajnih neželenih učinkih na vid, ki so vključevali zamegljen vid, optični nevritis in edem papile vidnega živca (glejte poglavje 4.8).

Ledvični neželeni učinki

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

Nadzor delovanja ledvic

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

Nadzor delovanja pankreasa

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

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od dveh let, ni raziskana (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Vorikonazol je indiciran pri pediatričnih bolnikih, starih dve leti ali več. Pri pediatrični populaciji so poročali o večji pogostnosti zvišanja ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Tako pri otrocih kot pri odraslih je treba nadzirati delovanje jeter. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, ki imajo malabsorpcijo in zelo majhno telesno maso glede na starost, je biološka uporabnost peroralno uporabljenega zdravila lahko omejena. V takšnem primeru je vorikonazol priporočljivo uporabiti intravensko.

- Resni dermatološki neželeni učinki (vključno s ploščatoceličnim karcinomom)

Pri pediatrični populaciji je pogostnost fototoksičnih reakcij večja. Poročali so o razvoju v smeri ploščatoceličnega karcinoma, zato je pri tej populaciji treba uporabiti strožje ukrepe za zaščito pred svetlobo. Pri otrocih, pri katerih se zaradi svetlobe pojavljajo starostne poškodbe na koži, kot so lentigo ali efelide, je priporočljivo izogibanje soncu in kontrolni pregledi pri dermatologu, tudi po prekinitvi zdravljenja.

Profilaksa

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

Fenitoin (substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450)

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

Efavirenz (induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4)

Med sočasno uporabo vorikonazola in efavirenza je potrebno odmerke vorikonazola povečati na 400 mg vsakih 12 ur, odmerke efavirenza pa zmanjšati na 300 mg vsakih 24 ur (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Glazdegib (substrat CYP3A4)

Pri sočasni uporabi vorikonazola se pričakuje povečanje koncentracije glazdegiba v plazmi in povečanje tveganja za podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo redno spremljanje z EKG.

Zaviralci tirozin kinaze (substrat CYP3A4)

Pri sočasni uporabi vorikonazola in zaviralcev tirozin kinaze, ki se presnavljajo preko CYP3A4, se pričakuje povečanje koncentracije zaviralca tirozin kinaze v plazmi in tveganja za neželene učinke. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralca tirozin kinaze in skrbno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.5).

Rifabutin (močan induktor CYP450)

Med sočasno uporabo rifabutina in vorikonazola je priporočljivo natančno nadziranje celotne krvne slike in neželenih učinkov rifabutina (npr. uveitisa). Vorikonazola in rifabutina se ne sme uporabljati sočasno, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Ritonavir (močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4)

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

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

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

Metadon (substrat CYP3A4)

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

Kratkodelujoči opiat (substrat CYP3A4)

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

Dolgodelujoči opiat (substrat CYP3A4)

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

Flukonazol (zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4)

Sočasno peroralno jemanje vorikonazola in flukonazola je imelo za posledico pomembno povečanje C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola pri zdravih preskušancih. Zmanjšane odmerke in/ali pogostnosti jemanja vorikonazola in flukonazola, ki bi preprečili pojav tega učinka, niso ugotovili. Če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom, je priporočljiv nadzor glede neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 217,6 mg natrija na viala, kar je enako 10,9% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ciklodekstrini

Prašek za raztopino za infundiranje vsebuje ciklodekstrine (3.200 mg ciklodekstrinov v eni viali, kar je enako 160 mg/ml ob rekonstituciji v 20 ml, glejte poglavji 2 in 6.1), ki lahko vplivajo na lastnosti (npr. toksičnost) učinkovine in drugih zdravil. Varnostne vidike ciklodekstrinov so ocenili med razvojem in varnostno oceno zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vorikonazol se presnavlja preko izoencimov in zavira aktivnost izoencimov CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450. Inhibitorji ali induktorji teh izoencimov lahko zvečajo oziroma zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi, obstaja pa tudi možnost, da vorikonazol zveča plazemsko koncentracijo snovi, ki se presnavljajo preko teh izoencimov CYP450, zlasti snovi, ki se presnavljajo preko CYP3A4, saj je vorikonazol zmeren do močan zaviralec CYP3A4, čeprav je povečanje AUC odvisno od substrata (glejte preglednico spodaj).

Če ni navedeno drugače, so bile raziskave medsebojnega delovanja opravljene pri zdravih odraslih moških preskušancih z uporabo več odmerkov peroralnega vorikonazola 200 mg dvakrat na dan (BID) do stanja dinamičnega ravnovesja. Ti izsledki se nanašajo tudi na druge populacije in načine uporabe.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QTc, je treba vorikonazol uporabljati previdno. Kadar obstaja možnost, da bi vorikonazol zvišal plazemsko koncentracijo snovi, ki se presnavljajo

preko izoencima CYP3A4 (določeni antihistaminiki, kinidin, cisaprid, pimozyd in ivabradin), je sočasno dajanje vorikonazola kontraindicirano (glejte spodnje besedilo in poglavje 4.3).

Preglednica interakcij

Interakcije med vorikonazolom in drugimi zdravili so navedene v spodnji preglednici (enkrat na dan kot "QD", dvakrat na dan kot "BID", trikrat na dan kot "TID" in ni določeno kot "ND") ter razvrščene po terapevtskih razredih. Smer puščice za vsak farmakokinetični parameter temelji na 90 % intervalu zaupanja razmerja geometrične srednje vrednosti, ki je lahko znotraj ($\leftrightarrow$), pod ($\downarrow$) ali nad ($\uparrow$) območjem 80-125 %. Zvezdica (*) označuje dvosmerno interakcijo. AUC_{τ} , AUC_t in $AUC_{0-\infty}$ predstavljajo površino pod krivuljo preko odmernega intervala, površino pod krivuljo od časa nič do časa detekcije in površino pod krivuljo od časa nič do neskončnosti.

Medsebojna delovanja v preglednici so predstavljena v sledečem vrstnem redu: kontraindikacije, delovanja, ki potrebujejo prilagajanje odmerka ter skrben klinični in/ali biološki nadzor, in nazadnje delovanja, ki nimajo pomembnih farmakokinetičnih interakcij, a bi lahko imela klinični pomen v tem terapevtskem področju.

Zdravilo	Interakcija sprememba geometrične srednje vrednosti (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
Antacidi		
Cimetidin (400 mg BID) <i>[nespecifičen zaviralec CYP450 in zvišuje pH v želodcu]</i>	C_{max} vorikonazola $\uparrow$ 18% AUC_{τ} vorikonazola $\uparrow$ 23%	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Omeprazol (40 mg QD)* <i>[zaviralec CYP2C19; substrat CYP2C19 in CYP3A4]</i>	C_{max} omeprazola $\uparrow$ 116% AUC_{τ} omeprazole $\uparrow$ 280% C_{max} vorikonazola $\uparrow$ 15% AUC_{τ} vorikonazola $\uparrow$ 41% Vorikonazol lahko zavre tudi presnovo drugih zaviralcev protonske črpalke, ki so substrati CYP2C19, zaradi česar se zveča njihova koncentracija v plazmi.	Prilagajanje odmerka vorikonazola ni priporočljivo. Kadar začnete zdravljenje z vorikonazolom pri bolnikih, ki že dobivajo omeprazol v odmerku 40 mg ali več, je odmerek omeprazola priporočljivo prepoloviti.
Ranitidin (150 mg BID) <i>[zvišuje pH v želodcu]</i>	C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola $\leftrightarrow$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Antiarritmiki		
Digoksin (0,25 mg QD) <i>[substrat P-gp]</i>	C_{max} digoksina $\leftrightarrow$ AUC_{τ} digoksina $\leftrightarrow$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Kinidin <i>[substrat CYP3A4]</i>	Čeprav tega niso preučevali, lahko povečana koncentracija kinidina v plazmi povzroči podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih pojav <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Protibakterijska zdravila		
Flukloksacilin [induktor CYP450]	Poročali so o pomembno zmanjšanih koncentracijah vorikonazola v plazmi.	Če se sočasni uporabi vorikonazola v kombinaciji s flukloksacilinom ni mogoče izogniti, je potrebno spremljanje glede morebitne izgube učinkovitosti vorikonazola (npr. s terapevtskim spremljanjem koncentracij); morda bo treba povečati odmerek vorikonazola.
Makrolidni antibiotiki Azitromicin (500 mg QD) Eritromicin (1 g BID) [zaviralec CYP3A4]	 C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola $\leftrightarrow$ C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola $\leftrightarrow$ Učinek vorikonazola na eritromicin ali azitromicin ni znan.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Rifabutin [močan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (pri sočasni uporabi z vorikonazolom 350 mg BID)* 300 mg QD (pri sočasni uporabi z vorikonazolom 400 mg BID)*	 C_{max} vorikonazola ↓ 69% AUC_{τ} vorikonazola ↓ 78% v primerjavi z vorikonazolom 200 mg BID, C_{max} vorikonazola ↓ 4% AUC_{τ} vorikonazola ↓ 32% C_{max} rifabutina ↑ 195% AUC_{τ} rifabutina ↑ 331% v primerjavi z vorikonazolom 200 mg BID, C_{max} vorikonazola ↑ 104% AUC_{τ} vorikonazola ↑ 87%	Sočasni uporabi vorikonazola in rifabutina se je treba izogniti, razen če korist odtehta tveganje. The maintenance dose of Vzdrževalni odmerek vorikonazola lahko povečate na 5 mg/kg intravensko BID ali z 200 mg na 350 mg peroralno BID (s 100 mg na 200 mg peroralno BID pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg) (glejte poglavje 4.2). Med sočasno uporabo rifabutina in vorikonazola je priporočljivo skrbno spremljanje celotne krvne slike in neželenih učinkov rifabutina (npr. uveitis).
Rifampicin (600 mg QD) [močan induktor CYP450]	C_{max} vorikonazola ↓ 93% AUC_{τ} vorikonazola ↓ 96%	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Učinkovine za zdravljenje raka		
Glazdegib [substrat CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča koncentracijo glazdegiba v plazmi in tveganje za podaljšanje intervala QTc.	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo pogosto spremljanje z EKG (glejte poglavje 4.4).
Tretinoin [substrat CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča koncentracijo tretinoina in tveganje za neželene učinke (<i>pseudotumor cerebri</i> , hiperkalcemija).	Med zdravljenjem z vorikonazolom in po prekinitvi zdravljenja z njim je priporočljiva prilagoditev odmerka tretinoina.
Zaviralci tirozin kinaze (med drugim: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substrati CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo zaviralcev tirozin kinaze, ki se presnavljajo preko CYP3A4.	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralca tirozin kinaze in skrbno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Venetoklaks [substrat CYP3A]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo venetoklaksa v plazmi.	Sočasna uporaba vorikonazola je kontraindicirana na začetku zdravljenja z venetoklaksom in med titriranjem odmerka venetoklaksa (glejte poglavje 4.3). Med ustaljenim vsakodnevnim odmerjanjem je treba zmanjšati odmerek venetoklaksa skladno z navodili za predpisovanje venetoklaksa; priporočljivo je skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti.
Alkaloidi rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi) (med drugim: vinkristin in vinblastin) [substrati CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča koncentracije alkaloidov rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi) v plazmi in povzroči nevrotoksičnost.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka alkaloidov rožnatega zimzelena (vinka alkaloidi).
Antikoagulant		
Varfarin (enkratni odmerek 30 mg pri sočasni uporabi z vorikonazolom 300 mg BID) [substrat CYP2C9]	Protrombinski čas se je podaljšal za največ približno 2-krat.	Priporočljiva sta skrbno spremljanje protrombinskega časa ali drugih primernih koagulacijskih testov in ustrezna prilagoditev odmerka antikoagulantov.
Drugi peroralni kumarini (med drugim: fenprokumon, acenokumarol) [substrati CYP2C9 in CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča koncentracijo kumarinov v plazmi in s tem povzroči podaljšanje protrombinskega časa.	
Antikonvulzivi		
Karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati (med drugim: fenobarbital, metilfenobarbital) [močni induktorji CYP450]	Čeprav tega niso preučevali, je verjetno, da karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati pomembno zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Fenitoin [substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (pri sočasni uporabi z vorikonazolom 400 mg BID)*	 $C_{\max}$ vorikonazola ↓ 49% AUC_{τ} vorikonazola ↓ 69% $C_{\max}$ fenitoina ↑ 67% AUC_{τ} fenitoina ↑ 81% v primerjavi z vorikonazolom 200 mg BID, $C_{\max}$ vorikonazola ↑ 34% AUC_{τ} vorikonazola ↑ 39%	Sočasni uporabi vorikonazola in fenitoina se je treba izogniti, razen če korist odtehta tveganje. Priporočljivo je skrbno spremljanje ravni fenitoina v plazmi. Fenitoin lahko uporabljate sočasno z vorikonazolom, če vzdrževalni odmerek vorikonazola povečate na 5 mg/kg i.v. BID ali z 200 mg na 400 mg peroralno BID (s 100 mg na 200 mg peroralno BID pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg) (glejte poglavje 4.2).
Antidiabetiki		

Sulfonilsečnine (med drugim: tolbutamid, glipizid, gliburid) [substrati CYP2C9]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča koncentracijo sulfonilsečnin v plazmi in s tem povzroči hipoglikemijo.	Priporočljivo je skrbno spremljanje glukoze v krvi. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnin.
Antimikotiki		
Flukonazol (200 mg QD) [zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4]	C _{max} vorikonazola ↑ 57% AUC _τ vorikonazola ↑ 79% C _{max} flukonazola ND AUC _τ flukonazola ND	Zmanjšanega odmerka in/ali pogostnosti uporabe vorikonazola in flukonazola, ki bi preprečila pojav tega učinka, niso določili. Če vorikonazol uporabljate zaporedno za flukonazolom, je priporočljivo spremljanje glede neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom.
Antihistaminiki		
Astemizol [substrat CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, lahko povečana koncentracija astemizola v plazmi povzroči podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih pojav <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Terfenadin [substrat CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, lahko povečana koncentracija terfenadina v plazmi povzroči podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih pojav <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Učinkovine za zdravljenje okužbe s HIV		
Indinavir (800 mg TID) [zaviralec in substrat CYP3A4]	C _{max} indinavirja ↔ AUC _τ indinavirja ↔ C _{max} vorikonazola ↔ AUC _τ vorikonazola ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Ritonavir (zaviralec proteaze) [močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4] velik odmerek (400 mg BID) majhen odmerek (100 mg BID)*	 C _{max} in AUC _τ ritonavirja ↔ C _{max} vorikonazola ↓ 66% AUC _τ vorikonazola ↓ 82% C _{max} ritonavirja ↓ 25% AUC _τ ritonavirja ↓ 13% C _{max} vorikonazola ↓ 24% AUC _τ vorikonazola ↓ 39%	 Sočasna uporaba vorikonazola in večjih odmerkov ritonavirja (400 mg in več BID) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasni uporabi vorikonazola in manjših odmerkov ritonavirja (100 mg BID) se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganj za bolnika upraviči uporabo vorikonazola.
Drugi zaviralci proteaze HIV (med drugim: sakvinavir, amprenavir in nelfinavir)* [substrati in zaviralci CYP3A4]	Niso klinično preučili. Študije <i>in vitro</i> kažejo, da lahko vorikonazol zavre presnovo zaviralcev proteaze HIV, obenem pa lahko zaviralci proteaze HIV zavrejo presnovo vorikonazola.	Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava kakršnihkoli toksičnih učinkov zdravila in/ali izgube učinkovitosti. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Benzodiazepini		
[substrati CYP3A4] Midazolam (enkratni i.v. odmerek 0,05 mg/kg) Midazolam (enkratni peroralni odmerek 7,5 mg) Drugi benzodiazepini (med drugim: triazolam, alprazolam)	v neodvisni objavljeni študiji, AUC_{0-∞} midazolama ↑ 3,7-krat v neodvisni objavljeni študiji, C_{max} midazolama ↑ 3,8-krat AUC_{0-∞} midazolama ↑ 10,3-krat Čprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, in s tem podaljša sedativni učinek.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka benzodiazepinov.
Zdravila za bolezni srca in ožilja		
Ivabradin [substrati CYP3A4]	Čprav tega niso preučevali, lahko povečana koncentracija ivabradina v plazmi povzroči podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih pojav <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Ojačevalci regulatorja transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi		
Ivakaftor [substrat CYP3A4]	Čprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča koncentracijo ivakaftorja v plazmi, pri čemer obstaja tveganje za številnejše neželene učinke.	Priporočljivo je zmanjšanje odmerka ivakaftorja.
Derivati alkaloidov ergot		
Alkaloidi ergot (med drugim: ergotamin in dihidroergotamin) [substrati CYP3A4]	Čprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča koncentracijo alkaloidov ergot v plazmi in povzroči ergotizem.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil		
Cisaprid [substrat CYP3A4]	Čprav tega niso preučevali, lahko povečana koncentracija cisaprida v plazmi povzroči podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih pojav <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Zdravila rastlinskega izvora		
Šentjanževka [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (pri sočasni uporabi z enkratnim odmerkom 400 mg vorikonazola)	v neodvisni objavljeni študiji, AUC _{0-∞} vorikonazola ↓ 59%	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti		
<i>[substrati CYP3A4]</i>		
Ciklosporin (pri stabilnih prejemnikih presajene ledvice, ki prejemajo kronično terapijo s ciklosporinom)	$C_{\max}$ ciklosporina $\uparrow$ 13% AUC_{τ} ciklosporina $\uparrow$ 70%	Kadar začnete zdravljenje z vorikonazolom pri bolnikih, ki že dobivajo ciklosporin, je priporočljivo prepoloviti odmerek ciklosporina in skrbno spremljati ravni ciklosporina. Zvišane ravni ciklosporina so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu zdravljenja z vorikonazolom je treba skrbno spremljati ravni ciklosporina in po potrebi povečati njegov odmerek.</u>
Everolimus <i>[tudi substrat P-gp]</i>	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo everolimusa v plazmi.	Sočasna uporaba vorikonazola in everolimusa ni priporočljiva, saj je pričakovati, da bo vorikonazol pomembno povečal koncentracijo everolimusa (glejte poglavje 4.4).
Sirolimus (enkratni odmerek 2 mg)	v neodvisni objavljeni študiji, $C_{\max}$ sirolimusa $\uparrow$ 6,6-krat $AUC_{0-\infty}$ sirolimusa $\uparrow$ 11-krat	Sočasna uporaba vorikonazola in sirolimusa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Takrolimus (enkratni odmerek 0,1 mg/kg)	$C_{\max}$ takrolimusa $\uparrow$ 117% AUC_t takrolimusa $\uparrow$ 221%	Kadar začnete zdravljenje z vorikonazolom pri bolnikih, ki že prejemajo takrolimus, je odmerek takrolimusa priporočljivo zmanjšati na tretjino prvotnega odmerka ter skrbno spremljati ravni takrolimusa. Zvišane ravni takrolimusa so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu uporabe vorikonazola je treba skrbno spremljati ravni takrolimusa in po potrebi povečati njegov odmerek.</u>
Mikofenolna kislina (enkratni odmerek 1 g) <i>[substrat UDP-glukuroniltransferaze]</i>	$C_{\max}$ mikofenolne kisline $\leftrightarrow$ AUC_t mikofenolne kisline $\leftrightarrow$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Zdravila za zniževanje ravni lipidov/zaviralci reduktaze HMG-CoA		
Statini (npr. lovastatin) <i>[substrati CYP3A4]</i>	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo statinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, in s tem povzroči rhabdomiolizo.	Če se sočasni uporabi vorikonazola in statinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka statina.
Nesteroidni selektivni antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (MR)		
Finerenon <i>[substrat CYP3A4]</i>	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo finerenona v plazmi.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)		
[substrati CYP2C9]		
Ibuprofen (enkratni 400 mg odmerek)	C _{max} S-ibuprofena ↑ 20% AUC _{0-∞} S-ibuprofena ↑ 100%	Priporočljivo je pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti NSAID. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka NSAID.
Diklofenak (enkratni 50 mg odmerek)	C _{max} diklofenaka ↑ 114% AUC _{0-∞} diklofenaka ↑ 78%	
Opioidi		
Dolgodelujoči opiat [substrati CYP3A4]	v neodvisni objavljeni študiji, C _{max} oksikodona ↑ 1,7-krat AUC _{0-∞} oksikodona ↑ 3,6-krat	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidroksidon). Priporočljivo je pogosto spremljanje glede neželenih učinkov, povezanih z opiatom.
Oksikodon (enkratni odmerek 10 mg)		
Metadon (32-100 mg QD) [substrat CYP3A4]	C _{max} R-metadona (aktivni) ↑ 31% AUC _τ R-metadona (aktivni) ↑ 47% C _{max} S-metadona ↑ 65% AUC _τ S-metadona ↑ 103%	Priporočljivo je pogosto spremljanje glede neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z metadonom, vključno s podaljšanjem intervala QTc. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka metadona.
Kratkodelujoči opiat [substrati CYP3A4]		
Alfentanil (enkratni odmerek 20 µg/kg s sočasno danim naloksonom)	v neodvisni objavljeni študiji, AUC _{0-∞} alfentanila ↑ 6-krat	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po zgradbi podobni alfentanilu in se presnavljajo preko CYP3A4 (kot je sufentanil). Priporočljivo je podaljšano in pogosto spremljanje glede depresije dihanja in drugih z opiatom povezanih neželenih učinkov.
Fentanil (enkratni odmerek 5 µg/kg)	v neodvisni objavljeni študiji, AUC _{0-∞} fentanila ↑ 1,34-krat	
Antagonisti opioidnih receptorjev		
Naloksefol [substrat CYP3A4]	Čprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo naloksefola v plazmi.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)
Peroralni kontraceptivi		
Peroralni kontraceptivi* [substrat CYP3A4; zaviralec CYP2C19]		
Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	C _{max} etinilestradiola ↑ 36% AUC _τ etinilestradiola ↑ 61% C _{max} noretisterona ↑ 15% AUC _τ noretisterona ↑ 53% C _{max} vorikonazola ↑ 14% AUC _τ vorikonazola ↑ 46%	Poleg spremljanja glede neželenih učinkov vorikonazola je priporočljivo spremljanje glede neželenih učinkov peroralnih kontraceptivov.

Steroidi		
Kortikosteroidi		
Prednizolon (enkratni 60 mg odmerki) [substrat CYP3A4]	$C_{\max}$ prednizolona $\uparrow$ 11% $AUC_{0-\infty}$ prednizolona $\uparrow$ 34%	Prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolnike, ki se dolgotrajno zdravijo z vorikonazolom in kortikosteroidi (vključno z inhalacijskimi kortikosteroidi, npr. budezonidom in intranazalnimi kortikosteroidi), je treba skrbno spremljati glede disfunkcije skorje nadledvične žleze tako med zdravljenjem z vorikonazolom kot ob prekinitvi zdravljenja z njim (glejte poglavje 4.4).
Antagonisti vazopresinskih receptorjev		
Tolvaptan [substrat CYP3A]	Čeprav tega niso preučevali, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo tolvaptana v plazmi.	Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi vorikonazola pri nosečnicah ni na voljo dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Vorikonazol Hikma se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če koristi za mater upravičujejo potencialno nevarnost za plod.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem vedno uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Izločanje vorikonazola v materino mleko ni raziskano. Ko se začne zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Hspospira, mora ženska prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale zmanjšane plodnosti pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vorikonazol Hikma ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lahko povzroči prehodne in reverzibilne spremembe vida, vključno z zamegljenim vidom, spremenjenim/okrepljenim vidnim zaznavanjem in/ali fotofobijo. Bolniki se morajo med doživljanjem teh simptomov izogibati opravljanju potencialno nevarnih opravil kot na primer vožnja ali upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil vorikonazola pri odraslih temelji na integrirani varnostni podatkovni bazi več kot 2.000 preskušancev (vključno s 1.603 odraslimi bolniki v terapevtskih preskušanjih) in dodatnih 270 odraslih v študijah profilakse. Gre za heterogeno populacijo, ki zajema bolnike s hematološkimi malignomi, s HIV okužene bolnike s kandidiazo požiralnika in refraktarnimi glivičnimi okužbami, nenevtropenične bolnike s kandidemijo ali aspergilozo ter zdrave prostovoljce.

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

Resnost neželenih učinkov je bila na splošno blaga do zmerna. Analiza varnostnih podatkov ni pokazala klinično pomembnih razlik glede na starost, raso ali spol.

Preglednica neželenih učinkov

Ker je bila večina študij odprtega tipa, spodnja preglednica navaja neželene učinke vseh vzrokov skupaj s pripadajočimi pogostnostmi pojavljanja pri 1.873 odraslih v združenih podatkih iz terapevtskih (1.603) in profilaktičnih študij (270). Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, opisani pri preskušancih, ki so prejeli vorikonazol:

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		sinusitis	pseudomembranski kolitis		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		ploščatocelični karcinom (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože <i>in situ</i> oziroma Bowenovo boleznijo)*, **			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , levkopenija, anemija	odpoved kostnega mozga, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	anafilaktoidna reakcija	
Bolezni endokrinega sistema			adrenokortikalna insuficienca, hipotiroidizem	hipertiroidizem	

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivi h podatkov)
Presnovne in prehranske motnje	periferni edem	hipoglikemija, hipokaliemija, hiponatriemija			
Psihiatrične motnje		depresija, halucinacije, anksioznost, nespečnost, agitacija, stanje zmedenosti			
Bolezni živčevja	glavobol	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertonijska ³ , parestezija, somnolenca, omotica	možganski edem, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidne motnje ⁵ , periferna nevropatija, ataksija, hipestezija, disgevizija	hepatična encefalopatija, Guillain-Barrejev sindrom, nistagmus	
Očesne bolezni	okvare vida ⁶	mrežnične krvavitve	obolenje vidnega živca ⁷ , edem papile vidnega živca ⁸ , okulogirna kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnega živca, zamotnitev roženice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			hipakuza, vrtoglavica, tinitus		
Srčne bolezni		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, podaljšanje intervala QT, supraventrikularna tahikardija	<i>torsades de pointes</i> , popolni atrioventrikularni blok, kračni blok, nodalni ritem	
Žilne bolezni		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna stiska ⁹	akutni sindrom dihalne stiske, pljučni edem			
Bolezni prebavil	diareja, bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea	heilitis, dispepsija, zaprtje, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otekel jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije	ikterus, holestatski ikterus, hepatitis ¹⁰	jetrna odpoved, hepatomegalija,		

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
			holecistitis, holelitiaza		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	eksfoliativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni izpuščaj, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom ⁸ , purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papulozni izpuščaj, makulozni izpuščaj, ekcem	toksična epidermalna nekroliza ⁸ , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ⁸ , angioedem, aktinična keratoza*, psevdomporfirija, multiformni eritem, psoriza, medikamentozni eksantem	kožni eritematozni lupus*, efelide*, lentigo*
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu	Artritis, periostitis*,**		
Bolezni sečil		akutna odpoved ledvic, hematurija	ledvična tubulna nekroza, proteinurija, nefritis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	bolečine v prsnem košu, edem obraza ¹¹ , astenija, mrzlica	reakcija na mestu infundiranja, gripi podobna bolezen		
Preiskave		zvišanje ravni kreatinina v krvi	zvišanje ravni sečnine v krvi, zvišanje ravni holesterola v krvi		

* neželeni učinki, odkriti v obdobju trženja

** pogostnosti temeljijo na opazovalni študiji, v kateri so uporabili podatke iz uporabe zdravila v praksi (t.i. realworld data) iz sekundarnih virov podatkov na Švedskem

¹ Vključuje febrilno nevtropenijo in nevtropenijo.

² Vključuje imunsko trombocitopenično purpuro.

³ Vključuje rigidnost tilnika in tetanijo.

⁴ Vključuje hipoksično-ishemično encefalopatijo in presnovno encefalopatijo.

⁵ Vključuje akatizije in parkinsonizem.

⁶ Glejte odstavek "Okvare vida" v poglavju 4.8.

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

⁸ Glejte poglavje 4.4.

⁹ Vključuje dispnejo in dispnejo med naporom.

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

¹¹ Vključuje periorbitalni edem, edem ustnic in edem ust.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvare vida

V kliničnih preskušanjih so bile okvare vida (vključno z zamegljenim vidom, fotofobijo, kloropsijo, kromatopsijo, barvno slepoto, cianopsijo, okvaro vida, videnjem svetlobnih krogov (halo), nočno slepoto, oscilopsijo, fotopsijo, teihopsijo, zmanjšano ostrino vida, občutkom svetlosti pri gledanju, izpadom vidnega polja, delci v steklovinu in ksantopsijo) pri uporabi vorikonazola zelo pogoste. Okvare vida so bile prehodne in popolnoma reverzibilne; večina jih je spontano minila v 60 minutah in niso opazili nobenih klinično pomembnih dolgotrajnih učinkov na vid. Obstajali so dokazi o njihovem zmanjševanju s ponavljajočimi odmerki vorikonazola. Okvare vida so bile praviloma blage, redko so povzročile prekinitve zdravljenja in niso imele dolgoročnih posledic. Okvare vida so lahko povezane z večjimi koncentracijami v plazmi in/ali večjimi odmerki.

Mehanizem tega delovanja ni znan, mesto delovanja pa je najverjetneje v mrežnici. V študiji, s katero so pri zdravih prostovoljcih proučevali vpliv vorikonazola na delovanje mrežnice, je vorikonazol zmanjšal amplitudo valov v elektroretinogramu (ERG). ERG meri električne tokove v mrežnici. Spremembe ERG med 29-dnevnim zdravljenjem niso napredovale in so bile po opustitvi vorikonazola povsem reverzibilne.

V obdobju trženja so poročali o dolgotrajnih neželenih učinkih na vid (glejte poglavje 4.4).

Dermatološke reakcije

V kliničnih preskušanjih so bile dermatološke reakcije pri bolnikih, zdravljenih z vorikonazolom, zelo pogoste, toda ti bolniki so imeli hude že obstoječe bolezni in so sočasno dobivali več zdravil. Večina izpuščajev je bila blagih do zmerno izrazitih. Pri bolnikih so se med zdravljenjem z vorikonazolom pojavili hudi kožni neželeni učinki (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) (občasno), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (redko) reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (redko) in multiformnim eritemom (redko) (glejte poglavje 4.4).

Če se bolniku pojavi izpuščaj, ga je treba skrbno spremljati in uporabo zdravila Vorikonazol Hikma prekiniti, če lezije napredujejo. Opisane so bile fotosenzitivnostne reakcije kot so efelide, lentigo ter aktinična keratoza, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se dlje časa zdravili z vorikonazolom, so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože *in situ* oziroma Bowenovo boleznijo); mehanizem ni dokazan (glejte poglavje 4.4).

Testi jetrne funkcije

Celokupna incidenca zvišanja ravni aminotransferaz na > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN] (kar ni nujno pomenilo neželenega učinka) je bila pri preskušancih, ki so prejeli vorikonazol pri terapevtski in profilaktični uporabi v kliničnem programu vorikonazola 18,0 % (319/1.768) pri odraslih in 25,8 % (73/283) pri pediatričnih preskušancih. Nenormalnosti testov jetrne funkcije so lahko povezane z večjimi koncentracijami v plazmi in/ali večjimi odmerki. Večina nenormalnih testov jetrne funkcije je izginila med zdravljenjem brez prilagoditve odmerka, ali pa po prilagoditvi odmerka, vključno s prekinitvijo zdravljenja.

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

Z infundiranjem povezane reakcije

Med infundiranjem intravenskega pripravka vorikonazola zdravim preskušancem so se pojavile anafilaktoidne reakcije, vključno z zardevanjem, zvišano telesno temperaturo, znojenjem, tahikardijo, tiščanjem v prsnem košu, dispnejo, omedlevico, navzeo, srbenjem in izpuščajem. Simptomi so se pojavili takoj po začetku infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Profilaksa

V odprti primerjalni multicentrični študiji, v kateri so primerjali vorikonazol in itrakonazol kot primarno profilakso pri odraslih in mladostnikih, ki so bili prejemniki homolognih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO, so o trajni prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom zaradi neželenih učinkov poročali pri 39,3 % preskušancev v primerjavi z 39,6 % preskušanci v skupini, ki je prejela itrakonazol. Zaradi jetrnih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, so zdravljenje trajno prekinili pri 50 preskušancih (21,4 %), ki so prejeli vorikonazol, in 18 preskušancih (7,1 %), ki so prejeli itrakonazol.

Pediatrična populacija

Varnost vorikonazola so raziskali pri 288 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let (169) in od 12 do < 18 let (119), ki so vorikonazol v kliničnih preskušanjih dobivali za profilakso (183) in terapijo (105). Varnost vorikonazola so raziskali tudi v programih sočutne uporabe pri 158 dodatnih pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let. Na splošno je bil varnostni profil vorikonazola pri pediatrični populaciji podoben kot pri odraslih, vendar pa so v kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi poročali o večji pogostnosti zvišanja ravni jetrnih encimov kot neželenem učinku (pogostnost zvišanja ravni transaminaz 14,2 % v pediatrični populaciji v primerjavi s 5,3 % pri odraslih). Podatki iz obdobja trženja kažejo, da je možna večja pojavnost kožnih reakcij (zlasti eritem) pri pediatrični populaciji v primerjavi z odraslimi. Pri 22 bolnikih, mlajših od dveh let, ki so dobivali vorikonazol v programu sočutne uporabe, so poročali o naslednjih neželenih učinkih (za katere povezava z vorikonazolom ni bila izključena): fotosenzitivnostna kožna reakcija (1), aritmija (1), pankreatitis (1), zvišanje ravni bilirubina v krvi (1), zvišanje ravni jetrnih encimov (1), izpuščaj (1) in edem papile vidnega živca (1). V obdobju trženja zdravila so pri pediatričnih bolnikih poročali o primerih pankreatitisa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V***.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so zabeležili 3 primere nenamernega prevelikega odmerjanja. Do vseh je prišlo pri pediatričnih bolnikih, ki so dobili do petkratni priporočeni intravenski odmerek vorikonazola. Poročali so o enem samem neželenem učinku, in sicer o fotofobiji, ki je trajala 10 minut.

Za vorikonazol ni znanega antidota.

Vorikonazol se hemodializira z očistkom 121 ml/min. Intravenski vehikel SBECD se hemodializira z očistkom 55 ml/min. V primeru prevelikega odmerjanja se lahko presežki vorikonazola in SBECD iz telesa odstranijo s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivati triazola
oznaka ATC: J02AC03

Mehanizem delovanja

Vorikonazol je triazolski antimikotik. Glavni mehanizem delovanja vorikonazola je zavrtje 14α -lanosterolske demetilacije, katero posreduje glivični citokrom P450 in ki je ključni korak v glivični biosintezi ergosterola. Kopičenje 14α -metil sterolov korelira s posledično izgubo ergosterola v celični membrani glive in je lahko odgovorno za antimikotično delovanje vorikonazola. Ugotovili so, da je vorikonazol bolj selektiven za glivični citokrom P450 kot pa za različne sesalske encimske sisteme citokroma P450.

Odnos med farmakokinetiko/farmakodinamiko

V 10 terapevtskih študijah je bila mediana povprečne koncentracije v plazmi pri posameznih preskušancih v vseh študijah 2425 ng/ml (interkvartilni obseg od 1193 do 4380 ng/ml), mediana največje koncentracije v plazmi pa 3742 ng/ml (interkvartilni obseg od 2027 do 6302 ng/ml). Pozitivne povezave med povprečno, največjo ali najmanjšo koncentracijo vorikonazola v plazmi ter učinkovitostjo v terapevtskih študijah niso ugotovili, v študijah profilakse pa te povezave niso raziskovali.

Farmakokinetično-farmakodinamične analize podatkov iz kliničnih preskušanj so odkrile pozitivno povezavo med koncentracijo vorikonazola v plazmi ter nenormalnostmi testov jetrne funkcije in motnjami vida. V študijah profilakse prilagajanja odmerka niso raziskovali.

Klinična učinkovitost in varnost

Vorikonazol ima *in vitro* širok spekter antimikotičnega delovanja z antimikotičnim učinkom proti vrsti *Candida* (vključno s *C. krusei*, odporno na flukonazol, in odpornimi sevi *C. glabrata* in *C. albicans*) ter fungiciden učinek proti vsem testiranim vrstam *Aspergillus*. Poleg tega deluje vorikonazol *in vitro* fungicidno proti pojavljajočim se glivičnim patogenom, vključno s takšnimi, kot sta *Scedosporium* ali *Fusarium*, ki sta le omejeno občutljiva za obstoječa antimikotična zdravila.

Klinična učinkovitost, opredeljena kot delni ali popolni odziv, je bila dokazana za *Aspergillus spp.*, vključno z *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, za *Candida spp.*, vključno s *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* in *C. tropicalis* in omejenim številom *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, in *C. guilliermondii*, za *Scedosporium spp.*, vključno s *S. apiospermum* in *S. prolificans* ter za *Fusarium spp.*

Med drugimi zdravljenimi glivičnimi okužbami (pogosto z delnim ali popolnim odzivom) so bili posamezni primeri *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.*, vključno s *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ter *Trichosporon spp.*, vključno z okužbami s *T. beigelii*.

In vitro so opažali delovanje proti kliničnim izolatom *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* in *Histoplasma capsulatum*; večino sevov je zavrla koncentracija vorikonazola v območju od 0,05 do 2 µg/ml.

In vitro je bilo dokazano delovanje proti naslednjim patogenom, vendar klinični pomen tega ni znan: *Curvularia spp.* in *Sporothrix spp.*

Mejne vrednosti

Za osamitev in prepoznavo povzročiteljev je treba vzorce za mikološko kulturo in druge relevantne laboratorijske študije (serologija, histopatologija) odvzeti pred zdravljenjem. Zdravljenje se lahko začne, preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih študij; ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Vrste, ki so najpogostejše vpletene pri povzročanju okužb pri ljudeh, so *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* in *C. krusei*, pri čemer pri vseh naštetih minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) za vorikonazol običajno znaša manj kot 1 mg/L.

Vendar pa *in vitro* delovanje vorikonazola proti vrstam *Candida* ni poenoteno. Še zlasti je značilno, da so pri *C. glabrata* minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) vorikonazola za izolate, odporne na flukonazol, sorazmerno višje od tistih, ki so bile ugotovljene za izolate, občutljive na flukonazol. Zato je treba storiti vse za to, da bi identificirali *Candido* do ravni vrste. V primeru, da je na voljo preverjanje občutljivosti na protiglivična zdravila, je rezultate, ki se nanašajo na minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK), mogoče interpretirati z uporabo kriterija mejne vrednosti, ki jo je ugotovil Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila /European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/ (EUCAST).

Mejne vrednosti EUCAST

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

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

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

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

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

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

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

Klinične izkušnje

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

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

Vorikonazol deluje *in vitro* fungicidno proti *Aspergillus spp.* Učinkovitost in korist glede preživetja sta bili za vorikonazol v primerjavi s konvencionalnim amfotericinom B pri primarnem zdravljenju akutne invazivne aspergiloze dokazani v odprti, randomizirani, multicentrični raziskavi 277 imunsko oslabeledih bolnikov,

zdravljenih 12 tednov. Vorikonazol so dajali intravensko s polnilnim odmerkom 6 mg/kg vsakih 12 ur prvih 24 ur, nato je sledil vzdrževalni odmerek 4 mg/kg vsakih 12 ur najmanj 7 dni. Zdravljenje lahko nato nadaljujemo s peroralno obliko zdravila v odmerku 200 mg vsakih 12 ur. Mediana trajanja zdravljenja z i.v. obliko vorikonazola je bila 10 dni (območje 2-85 dni). Po zdravljenju z i.v. obliko vorikonazola je bila mediana trajanja zdravljenja s peroralno obliko zdravila 76 dni (območje 2-232 dni).

Zadovoljiv globalni odziv (popolno ali delno izginotje vseh izhodiščno prisotnih pripisljivih simptomov, znakov, rentgenoloških/bronhoskopskih nenormalnosti) so ugotovili pri 53 % bolnikov, zdravljenih z vorikonazolom, in pri 31 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. 84-dnevni odstotek preživetja je bil pri vorikonazolu statistično pomembno večji kot pri primerjalnem zdravilu. Klinično in statistično pomembna prednost vorikonazola se je izkazala tako pri času do smrti, kot pri času do prekinitve zaradi toksičnosti.

Ta študija je potrdila izsledke zgodnejše, prospektivne študije, v kateri so ugotovili pozitiven izid pri preskušancih z dejavniki tveganja za slabo prognozo, vključno z boleznijo presadka proti gostitelju in, še posebej, možganskimi okužbami (ki so običajno povezane s skoraj 100 % umrljivostjo). Študije so zajele možgansko, sinusno, pljučno in diseminirano aspergilozo pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga in presaditvi organov, s hematološkimi malignomi, rakom in aidsom.

Kandidemija pri nenevtropeničnih bolnikih

Učinkovitost vorikonazola v primerjavi s shemo amfotericina B, ki mu je sledil flukonazol (shema amfotericin B/flukonazol), je v primarnem zdravljenju kandidemije dokazala odprta primerjalna študija. Študija je zajela 370 nenevtropeničnih bolnikov (starejših od 12 let) s potrjeno kandidemijo; 248 teh bolnikov je dobivalo terapijo z vorikonazolom. Devet preskušancev v skupini z vorikonazolom in 5 v skupini z amfotericinom B/flukonazolom je imelo tudi mikološko dokazano okužbo v globokem tkivu. Iz študije so bili izključeni bolniki z odpovedjo ledvic. Mediano trajanje zdravljenja je bilo v obeh terapevtskih krakih 15 dni. V primarni analizi je bil uspešen odziv (kot ga je ocenil Odbor za pregled podatkov [OPP], slepljen za proučevano zdravilo) opredeljen kot izginotje/izboljšanje vseh kliničnih znakov in simptomov okužbe ter odstranitev *Candida* iz krvi in okuženih mest v globokih tkivih 12 tednov po koncu terapije (KT). Bolniki, ki niso imeli opravljenih ocen 12 tednov po koncu terapije, so bili obravnavani kot neuspeh. V tej analizi so uspešen odziv ugotovili pri 41 % bolnikov v obeh terapevtskih krakih.

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

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

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

Hude refraktarne okužbe s *Candido*

Študija je zajela 55 bolnikov s hudimi refraktarnimi sistemskimi okužbami s *Candido* (vključno s kandidemijo, diseminirano kandidiazo in drugimi invazivnimi oblikami kandidiaze), pri katerih prejšnje antimikotično zdravljenje, zlasti s flukonazolom, ni bilo učinkovito. Uspešen odziv so ugotovili pri 24 bolnikih (15 popolnih, 9 delnih odzivov). Pri *ne-albicans* vrstah, odpornih na flukonazol, so uspešen odziv ugotovili pri 3/3 okužbah s *C. krusei* (popolni odzivi) in 6/8 okužbah s *C. glabrata* (5 popolnih, 1 delni odziv). Podatke o klinični učinkovitosti so podprli omejeni podatki o občutljivosti.

Okužbe s *Scedosporium* in *Fusarium*

Dokazano je bilo, da je vorikonazol učinkovit proti naslednjim redkim glivičnim patogenom:

Scedosporium spp.: Uspešen odziv na zdravljenje z vorikonazolom so ugotovili pri 16 (6 popolnih, 10 delnih odzivov) od 28 bolnikov, okuženih s *S. apiospermum*, in pri 2 (oba delna odziva) od 7 bolnikov, okuženih s *S. prolificans*. Poleg tega so uspešen odziv ugotovili pri 1 od 3 bolnikov z okužbami, ki jih je povzročil več kot en organizem, vključno s *Scedosporium spp.*

Fusarium spp.: Sedem (3 popolni, 4 delni odzivi) od 17 bolnikov je bilo uspešno zdravljenih z vorikonazolom. Od teh 7 bolnikov so 3 imeli okužbo oči, 1 okužbo sinusov in 3 diseminirano okužbo. Dodatni štirje bolniki s fuzaridiozo so imeli okužbo, povzročeno z več organizmi; 2 od njih sta doživela uspešen izid.

Večina bolnikov, ki so bili zdravljeni z vorikonazolom zaradi omenjenih redkih okužb, ni prenašala prejšnjega antimikotičnega zdravljenja ali je bila zanj odporna.

Primarna profilaksa invazivnih glivičnih okužb – učinkovitost pri prejemnikih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO

V odprti primerjalni multicentrični študiji so primerjali vorikonazol in itrakonazol kot primarno profilakso pri odraslih in mladostnikih, ki so bili prejemniki homolognih HSCT brez predhodno dokazane ali verjetne IGO. Uspešnost je bila opredeljena kot zmožnost nadaljevanja profilakse s preiskovanim zdravilom 100 dni po HSCT (brez prekinitve > 14 dni) in preživetje 180 dni po HSCT brez dokazane ali verjetne IGO. Spremenjena skupina bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (modified intent-to-treat – MITT), je vključevala 465 prejemnikov homolognih HSCT, od katerih jih je 45 % imelo akutno mieloično levkemijo (AML). Pri 58 % od vseh bolnikov so izvedli mieloablativni režim. S profilakso s preiskovanim zdravilom so pričeli takoj po HSCT: 224 preskušancev je prejelo vorikonazol, 241 pa itrakonazol. V skupini MITT je bila mediana trajanja študije profilakse pri vorikonazolu 96 dni, pri itrakonazolu pa 68 dni.

Stopnje uspešnosti in drugi sekundarni opazovani dogodki so prikazani v spodnji preglednici:

Opazovani dogodki v študiji	Vorikonazol n=224	Itrakonazol n=241	Razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)	Vrednost p
Uspešnost na 180. dan*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16.4% (7,7%, 25,1%)**	0,0002**
Uspešnost na 100. dan	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15.4% (6,6%, 24,2%)**	0,0006**
Zaključenih vsaj 100 dni profilakse s preiskovanim	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14.6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Preživetje do 180. dneva	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0.4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Razvoj dokazane ali verjetne IGO do 180. dneva	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0.7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Razvoj dokazane ali verjetne IGO do 100. dneva	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0.8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Razvoj dokazane ali verjetne IGO med jemanjem preiskovanega zdravila	0	3 (1,2%)	-1.2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Primarni opazovani dogodek v študiji

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

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

AML

Opazovani dogodki v študiji	Vorikonazol (n=98)	Itrakonazol (n=109)	Razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)
Izbruh IGO – 180. dan	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0.8% (-4,0%, 2,4%) **
Uspešnost na 180. dan*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14.7% (1,7%, 27,7%)* **

* Primarni opazovani dogodek v študiji

** Pri 5 % meji so pokazali neinferiornost

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

Mieloablativni režim

Opazovani dogodki v študiji	Vorikonazol (n=125)	Itrakonazol (n=143)	Razlike v deležih in 95 % interval zaupanja (IZ)
Izbruh IGO – 180. dan	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Uspešnost na 180. dan*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %) ***

* Primarni opazovani dogodek v študiji

** Pri 5 % meji so pokazali neinferiornost

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

Sekundarna profilaksa IGO – učinkovitost pri prejemnikih HSCT s predhodno dokazano ali verjetno IGO V odprti neprimerjalni multicentrični študiji pri odraslih prejemnikih homolognih HSCT s predhodno dokazano ali verjetno IGO, so vorikonazol raziskovali kot sekundarno profilakso. Primarni opazovani dogodek je bila stopnja pogostnosti dokazane in verjetne IGO v prvem letu po HSCT. V skupini MITT je bilo 40 bolnikov s predhodno IGO, vključno z 31 bolniki z aspergilozo, 5 bolniki s kandidozo in 4 bolniki z drugimi IGO. V skupini MITT je bila mediana trajanja profilakse s preiskovanim zdravilom 95,5 dneva.

V prvem letu po HSCT se je dokazana ali verjetna IGO pojavila pri 7,5 % (3/40) bolnikov, vključno z enim primerom kandidemije, enim primerom scedosporioze (oba sta bila ponovitev predhodne IGO) in enim primerom zigomikoze. Po 180 dneh je bila stopnja preživetja 80,0 % (32/40), po 1 letu pa 70,0 % (28/40).

Trajanje zdravljenja

V kliničnih preskušanjih je 705 bolnikov dobivalo vorikonazol več kot 12 tednov, 164 pa več kot 6 mesecev.

Pediatrična populacija

V dveh prospektivnih, odprtih, neprimerjalnih, multicentričnih kliničnih preskušanjih so z vorikonazolom zdravili 53 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do < 18 let. V eno študijo so vključili 31 bolnikov z možno, potrjeno ali verjetno invazivno aspergilozo (IA), od katerih je 14 bolnikov imelo potrjeno ali verjetno IA in so jih vključili v analize učinkovitosti MITT. V drugo študijo so vključili 22 bolnikov z invazivno kandidozo, vključno s kandidemijo (ICC – Invasive candidiasis including candidaemia), in kandidozo požiralnika (EC – Esophageal candidiasis), ki zahteva primarno ali rešilno zdravljenje, od katerih so 17 bolnikov vključili v analize učinkovitosti MITT. Pri bolnikih z IA so bile celokupne stopnje globalnega odziva po 6 tednih 64,3 % (9/14), stopnja globalnega odziva za bolnike, stare od 2 do < 12 let, je bila 40 % (2/5), za bolnike, stare od 12 do < 18 let, pa 77,8 % (7/9). Pri bolnikih z ICC je bila stopnja globalnega odziva ob koncu terapije 85,7 % (6/7), pri bolnikih z EC pa je bila stopnja globalnega odziva ob koncu terapije 70 % (7/10). Celokupna stopnja odziva (ICC in EC skupaj) je bila 88,9 % (8/9) za skupino, staro od 2 do < 12 let, in 62,5 % (5/8) za skupino, staro od 12 do < 18 let.

Klinične študije, ki so preučevale interval QTc

S placebom nadzorovana, randomizirana, navzkrižna študija z enkratnim odmerkom, ki je ocenjevala vpliv na interval QTc, je bila izvedena s tremi peroralnimi odmerki vorikonazola in ketokonazola pri zdravih prostovoljcih. Placebu prirejeno povprečno največje podaljšanje QTc, glede na izhodišče po 800, 1200 in 1600 mg vorikonazola, je bilo 5,1; 4,8 in 8,2 milisekunde ter 7,0 milisekund po 800 mg ketokonazola. Pri nobenem izmed preskušancev v vseh skupinah ni prišlo do podaljšanja QTc za ≥ 60 milisekund od izhodišča. Pri nobenem izmed preskušancev interval ni presegel potencialno klinično pomembnega praga 500 milisekund.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične značilnosti

Farmakokinetika vorikonazola je bila opredeljena pri zdravih preskušancih, posebnih populacijah in bolnikih. Med 14-dnevno peroralno uporabo 200 mg ali 300 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ogroženih z aspergilozo (v glavnem bolnikih z malignimi novotvorbami limfatičnega ali hematopoetskega tkiva), so se opazovane farmakokinetične značilnosti, hitra in konstantna absorpcija, kopičenje in nelinearna farmakokinetika, ujemale s tistimi, opazovanimi pri zdravih preskušancih.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zaradi saturacije njegove presnove. Povečevanje odmerka povzroči več kot sorazmeren porast izpostavljenosti. Ocenjujejo, da povečanje peroralnega odmerka z 200 mg dvakrat na dan na 300 mg dvakrat na dan povzroči v povprečju 2,5-kratno povečanje izpostavljenosti (AUC_{τ}). Peroralni vzdrževalni odmerek 200 mg (ali 100 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg) povzroči izpostavljenost, podobno i.v. 3 mg/kg. 300 mg vzdrževalni odmerek (ali 150 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg) povzroči izpostavljenost, podobno i.v. 4 mg/kg. Če se uporabi priporočeno intravensko ali peroralno polnilno odmerjanje, je v prvih 24 urah odmerjanja dosežena plazemska koncentracija, ki je blizu stanja dinamičnega ravnovesja. Brez polnilnega odmerka se med večkratnim odmerjanjem dvakrat na dan pojavi kopičenje; pri večini preskušancev je koncentracija vorikonazola v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do 6. dne.

Absorpcija

Vorikonazol se po peroralni uporabi hitro in skoraj popolnoma absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) 1 do 2 uri po zaužitju. Ocenjena absolutna biološka uporabnost vorikonazola po peroralni uporabi je 96 %. Če se večkratne odmerke vorikonazola uporablja z zelo mastnimi obroki, se $C_{\max}$ zmanjša za 34 % in AUC_{τ} za 24 %. Spremembe pH v želodcu ne vplivajo na absorpcijo vorikonazola.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve vorikonazola v stanju dinamičnega ravnovesja je 4,6 l/kg, kar nakazuje na znatno porazdelitev v tkiva. Ocenjena vezava na beljakovine v plazmi je 58 %.

V vzorcih cerebrospinalne tekočine osmih bolnikov v programu sočutne uporabe je bila koncentracija vorikonazola merljiva pri vseh bolnikih.

Biotransformacija

Študije *in vitro* so pokazale, da se vorikonazol presnavlja preko izoenzimov CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A4 jetrnega citokroma P450.

Interindividualna variabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

Študije *in vivo* nakazujejo, da je CYP2C19 pomembno vpleten v presnovo vorikonazola. Ta encim kaže genetski polimorfizem. Tako je na primer mogoče pričakovati, da ima od 15 do 20 % azijske populacije zmanjšano presnovo. Med belci in črnci je prevalenca oseb z zmanjšano presnovo 3–5 %.

Študije pri zdravih preskušancih bele rase in preskušancih z Japonske so pokazale, da je izpostavljenost vorikonazolu (AUC_{τ}) pri osebah z zmanjšano presnovo v povprečju 4-krat večja kot pri primerljivih

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

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

Izločanje

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

Po uporabi radioaktivno označenega odmerka vorikonazola se po večkratnem intravenskem odmerjanju v urinu pojavi približno 80 % radioaktivnosti, po večkratnem peroralnem odmerjanju pa 83 %. Večina (> 94 %) celotne radioaktivnosti se tako po peroralni kot po intravenski uporabi izloči v prvih 96 urah.

Končni razpolovni čas vorikonazola je odvisen od odmerka in znaša pri 200 mg (peroralno) približno 6 ur. Zaradi nelinearne farmakokinetike končni razpolovni čas ne pomaga predvideti kopičenja ali izločanja vorikonazola.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Spol

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

V kliničnem programu odmerjanja niso prilagajali glede na spol. Varnostni profil in ugotovljene koncentracije v plazmi so bili pri bolnikih in bolnicah podobni. Zato prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

Starejši

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

V terapevtskih študijah odmerjanja niso prilagajali glede na starost. Opažali so razmerje med koncentracijo v plazmi in starostjo. Varnostni profil vorikonazola je bil pri mladih in starejših bolnikih podoben, zato pri starejših odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerki pri otrocih in mladostnikih temeljijo na podatkih analize populacijske farmakokinetike, zbranih pri 112 imunsko oslabeledih pediatričnih bolnikih, starih od 2 do < 12 let, ter 26 imunsko oslabeledih mladostnikih, starih od 12 do < 17 let. V treh pediatričnih farmakokinetičnih študijah so ovrednotili uporabo večkratnih intravenskih odmerkov po 3, 4, 6, 7 in 8 mg/kg dvakrat na dan in večkratnih peroralnih odmerkov (z uporabo praška za peroralno suspenzijo) po 4 mg/kg, 6 mg/kg in 200 mg dvakrat na dan. V eni farmakokinetični študiji pri mladostnikih so ovrednotili uporabo intravenskih polnilnih odmerkov 6 mg/kg dvakrat na dan na 1. dan zdravljenja ter nato intravensko 4 mg/kg dvakrat na dan in peroralno 300 mg v tabletah dvakrat na dan. Pri pediatričnih preskušancih so v primerjavi z odraslimi opazili večjo variabilnost med posamezniki.

Primerjava podatkov populacijske farmakokinetike pediatrične in odrasle populacije kaže, da je bila pričakovana celokupna izpostavljenost (AUC_{τ}) pri otrocih po uporabi 9 mg/kg intravenskega polnilnega odmerka primerljiva s tisto pri odraslih po uporabi 6 mg/kg intravenskega polnilnega odmerka. Pričakovane celokupne izpostavljenosti pri otrocih po uporabi intravenskih vzdrževalnih odmerkov, 4 mg/kg oziroma 8 mg/kg dvakrat na dan, so bile primerljive s tistimi pri odraslih po uporabi 3 mg/kg oziroma 4 mg/kg

intravensko dvakrat na dan. Pričakovana celokupna izpostavljenost pri otrocih po uporabi peroralnega vzdrževalnega odmerka, 9 mg/kg (največ 350 mg) dvakrat na dan, je bila primerljiva s tisto pri odraslih po uporabi 200 mg peroralno dvakrat na dan. Intravenski odmerek 8 mg/kg povzroči približno 2-krat večjo izpostavljenost vorikonazolu kot peroralni odmerek 9 mg/kg.

Večji intravenski vzdrževalni odmerek pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odmerkom pri odraslih je posledica večje kapacitete izločanja pri pediatričnih bolnikih, ki imajo večje razmerje med maso jeter in telesno maso. Lahko pa je biološka uporabnost po peroralni uporabi omejena pri tistih pediatričnih bolnikih, ki imajo malabsorpcijo in zelo majhno telesno maso glede na starost. V takšnem primeru je vorikonazol priporočljivo uporabiti intravensko.

Izpostavljenosti vorikonazolu pri večini mladostnikov so bile primerljive tistim pri odraslih, ki so prejeli enake sheme odmerjanja. Vendar pa so pri nekaterih mladih mladostnikih z majhno telesno maso opazili nižje izpostavljenosti vorikonazolu v primerjavi z odraslimi. Mogoče je, da je presnova vorikonazola pri teh preskušanih bolj podobna presnovi pri otrocih kakor tisti pri mladostnikih/odraslih. Na osnovi populacijske farmakokinetične analize morajo bolniki, stari od 12 do 14 let, s telesno maso manj kot 50 kg, prejemati odmerke za otroke (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno do hudo prizadetim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v serumu > 2,5 mg/dl) se pojavi kopičenje intravenskega vehikla SBEDC (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Po enkratnem peroralnem odmerku (200 mg) je bila AUC_{τ} pri preskušanih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B) 233 % večja kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Okvarjeno delovanje jeter ni vplivalo na vezavo vorikonazola na beljakovine.

V študiji večkratnih peroralnih odmerkov je bila AUC_{τ} pri preskušanih z zmerno cirozo jeter (Child-Pugh B), ki so dobivali vzdrževalni odmerek 100 mg dvakrat na dan, podobna kot pri preskušanih z normalnim delovanjem jeter, ki so dobivali 200 mg dvakrat na dan. Farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo cirozo jeter (Child-Pugh C) ni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih vorikonazola so pokazale, da so tarčni organ jetra. Hepatotoksični učinki so se pojavili pri plazemski izpostavljenosti, podobni tisti, ki je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, kar je tako kot pri drugih antimikotikih. Pri podganah, miših in psih je vorikonazol povzročil tudi minimalne spremembe nadledvičnih žlez. Običajne študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala niso kazale posebnega tveganja za človeka.

V reprodukcijskih študijah je bilo dokazano, da je vorikonazol ob sistemski izpostavljenosti, kakršna je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, pri podganah teratogen in pri kuncih embriotoksičen. V študijah pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je vorikonazol ob izpostavljenosti, manjši kot je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, podaljšal gestacijo in porod ter povzročil distocijo s posledično maternalno umrljivostjo in zmanjšanim perinatalnim preživetjem mladičev. Učinki na porod se verjetno posredujejo z za živalsko vrsto specifičnimi mehanizmi, ki obsegajo zmanjšanje koncentracije estradiola in se skladajo z mehanizmi, ugotovljenimi pri drugih azolskih antimikotikih. Uporaba vorikonazola pri izpostavljenosti, podobni tisti, ki je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, ni zmanjšala plodnosti pri podganjih samcih in samicah.

Predklinični podatki o intravenskem vehiklu SBEDC so pokazali, da sta v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov glavna učinka vakuolizacija epitelija v sečilih in aktiviranje makrofagov v jetrih in pljučih. Ker je bil test GPMT (maksimizacijski test pri morskih prašičkih) pozitiven, se mora predpisovalec zavedati preobčutljivostnega potenciala intravenskega pripravka. Standardne študije genotoksičnosti in reprodukcijske študije s pomožno snovjo SBEDC ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij karcinogenosti SBEDC ni bilo. Dokazano je, da je nečistoča v SBEDC alkilirajoča mutagena snov, karcinogena pri glodalcih. To

nečistočo je treba obravnavati kot snov s karcinogenim potencialom za ljudi. V luči teh podatkov zdravljenje z intravenskim pripravkom ne sme trajati več kot 6 mesecev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sulfobutileter betaciklodekstrin natrij (SBECD)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Vorikonazol Hikma se ne sme infundirati v isto linijo ali kanilo sočasno z drugimi intravenskimi pripravki. Vrečko je treba pregledati, da se zagotovi, da ni poškodovana. Ko je infuzija zdravila Vorikonazol Hikma končana, se lahko linija uporabi za dajanje drugih intravenskih pripravkov.

Krvni pripravki in kratkotrajne infuzije koncentriranih raztopin elektrolitov:

Motnje elektrolitov, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalcemija, morajo biti korigirane pred začetkom zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zdravila Vorikonazol Hikma se ne sme dajati sočasno s katerikoli krvnim pripravkom ali s katerokoli kratkotrajno infuzijo koncentriranih raztopin elektrolitov, tudi če infuziji potekata po dveh ločenih linijah.

Popolna parenteralna prehrana:

Pri predpisanem zdravilu Vorikoanzol Hikma *ni potrebno* prekiniti dajanja popolne parenteralne prehrane (TPN – *total parenteral nutrition*), vendar mora biti le-ta infundirana skozi ločeno linijo. Pri infuziji skozi multi-lumni kateter je treba pri dajanju TPN uporabiti drugo odprtino kot za zdravilo Vorikonazol Hikma. Zdravila Vorikonazol Hikma se ne sme redčiti z infuzijo 4,2 % natrijevega bikarbonata. Združljivost z drugimi koncentracijami ni znana.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji:

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta bili dokazani za 36 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za 36 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, čemur so sledile 3 ure pri sobni temperaturi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, vendar čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku), razen če ni rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Nature and contents of container

30 ml viala, izdelana iz stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom iz klorobutilne gume in zapečaten z aluminijasto dvizno zaporko z mat rdečim vrhnjim gumbom iz plastike. Pakiranja po 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Prašek rekonstituirajte bodisi z 19 ml vode za injekcije bodisi z 19 ml 9 mg/ml (0.9%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, s čimer boste dobili 20 ml ekstraktabilnega volumna bistrega koncentrata, ki vsebuje 10 mg/ml vorikonazola. Priporočljivo je, da uporabite standardno 20 ml (neavtomatsko) brizgo, da boste lahko zagotovili, da bo dodana natančna količina (19.0 ml) vode za injekcije ali 9 mg/ml (0.9%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje.

Po rekonstituciji z 19 ml vode za injekcije ali 9 mg/ml (0.9%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje dobite bistro raztopino.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo; neuporabljeno raztopino je treba zavržiti, uporabite pa lahko samo bistro raztopino brez delcev.

Potrebni volumen pripravljenega koncentrata se nato doda eni od priporočenih združljivih infuzijskih raztopin, naštetih spodaj, da nastane končna raztopina zdravila Vorikonazol Hikma, ki vsebuje od 0,5 do 5 mg/ml vorikonazola.

Volumni, potrebni za 10 mg/ml koncentrata zdravila Vorikonazol Hikma

telesna masa (kg)	Volumen koncentrata (10 mg/ml) zdravila Vorikonazol Hikma, potrebnega za:				
	odmerek 3 mg/kg (število vial)	odmerek 4 mg/kg (število vial)	odmerek 6 mg/kg (število vial)	odmerek 8 mg/kg (število vial)	odmerek 9 mg/kg (število vial)
10	-	4,0ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0ml (1)	12,0 ml (1)	18,0ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5ml (1)	14,0 ml (1)	21,0ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0ml (1)	16,0 ml (1)	24,0ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5ml (1)	18,0 ml (1)	27,0ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0ml (1)	20,0 ml (1)	30,0ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5ml (1)	22,0 ml (2)	33,0ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0ml (1)	24,0 ml (2)	36,0ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5ml (1)	26,0 ml (2)	39,0ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0ml (2)	28,0 ml (2)	42,0ml (3)	-	-
75	22,5ml (2)	30,0 ml (2)	45,0ml (3)	-	-

80	24,0ml (2)	32,0 ml (2)	48,0ml (3)	-	-
85	25,5ml (2)	34,0 ml (2)	51,0ml (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)	-	-

Pripravljeno (rekonstituirano) raztopino je mogoče redčiti z:

Natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje
Hartmannovo raztopino za intravensko infundiranje
5 % glukozo in Ringerjevim laktatom za intravensko infundiranje
5 % glukozo in 0,45 % natrijevim kloridom za intravensko infundiranje
5 % glukozo za intravensko infundiranje
5 % glukozo v 20 mEq raztopini kalijevega klorida za intravensko infundiranje
0,45 % natrijevim kloridom za intravensko infundiranje
5 % glukozo in natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) za intravensko infundiranje

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1004/001 pakiranje z 1 vialo
EU/1/15/1004/002 pakiranje s 5 vialami

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. maj 2015
Datum zadnje obnove: 24. marca 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR):

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**
- Opozorilna izkaznica za bolnika za fototoksičnost in ploščatocelični karcinom:
 - opominja bolnike na tveganje fototoksičnosti in ploščatoceličnega karcinoma kože med zdravljenjem z vorikonazolom;
 - opominja bolnike, kdaj in kako naj poročajo o pomembnih znakih ter simptomih fototoksičnosti in kožnega raka;
 - opominja bolnike, naj med zdravljenjem z vorikonazolom izvajajo ukrepe za zmanjšanje tveganja kožnih reakcij in ploščatoceličnega karcinoma kože (izogibanje neposredni sončni svetlobi in uporaba kreme za zaščito pred soncem ter zaščitnih oblačil) in obvestijo zdravstvene delavce, če se jim pojavijo pomembne spremembe na koži.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z 1 ali 5 vialami vključno

1. IME ZDRAVILA

Vorikonazol Hikma 200 mg prašek za raztopino za infundiranje
vorikonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 200 mg vorikonazola.
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg vorikonazola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: sulfobutileter betaciklodekstrin natrij (SBECD).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

prašek za raztopino za infundiranje
1 viala
5 vial

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite proloženo navodilo!
samo za intravensko uporabo
Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite!
viala za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka na viali

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Vorikonazol Hikma 200 mg prašek za infundiranje
vorikonazol
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite - glejte navodilo za uporabo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo i

Vorikonazol Hikma 200 mg prašek za raztopino za infundiranje vorikonazol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vorikonazol Hikma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vorikonazol Hikma
3. Kako jemati zdravilo Vorikonazol Hikma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vorikonazol Hikma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vorikonazol Hikma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vorikonazol Hikma vsebuje zdravilno učinkovino vorikonazol. Zdravilo Vorikonazol Hikma je protiglivično zdravilo. Deluje tako, da ubije glivice, ki povzročajo okužbe, ali ustavi njihovo rast.

Uporablja se za zdravljenje bolnikov (odraslih in otrok, starih 2 leti ali več):

- z invazivno aspergilozo (vrsta glivične okužbe, ki jo povzročajo vrste *Aspergillus*),
- s kandidemijo (druga vrsta glivične okužbe, ki jo povzročajo vrste *Candida*) pri nenevtropeničnih bolnikih (bolniki, ki nimajo nenormalno zmanjšane števila belih krvnih celic),
- s hudimi invazivnimi okužbami, ki jih povzročajo vrste *Candida*, odporne na flukonazol (drugo protiglivično zdravilo),
- s hudimi glivičnimi okužbami, ki jih povzročajo vrste *Scedosporium* ali *Fusarium* (dve različni vrsti gliv).

Zdravilo Vorikonazol Hikma je namenjeno bolnikom, pri katerih se glivična okužba poslabšuje in je morda smrtno nevarna.

Preprečevanje glivičnih okužb pri prejemnikih presadka kostnega mozga, pri katerih obstaja veliko tveganje.

To zdravilo se sme jemati samo pod zdravniškim nadzorom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vorikonazol Hikma

Ne jemljite zdravila Vorikonazol Hikma

- če ste alergični na vorikonazol ali na sulfobutileter betaciklodekstrin natrij (navedeno v poglavju 6).

Zelo pomembno je, da obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, ali zdravilo rastlinskega izvora.

Med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Hikma ne smete jemati zdravil, ki so na spodnjem seznamu:

- terfenadin (uporablja se proti alergiji)
- astemizol (uporablja se proti alergiji)
- cisaprid (uporablja se proti težavam z želodcem)
- pimozid (uporablja se za zdravljenje duševnih bolezni)

- kinidin (uporablja se proti nerednemu srčnemu utripu)
- ivabradin (uporablja se pri simptomih kroničnega srčnega popuščanja)
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze)
- efavirenz (uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV) v odmerkih 400 mg in več, enkrat na dan
- karbamazepin (uporablja se za zdravljenje epilepsije)
- fenobarbital (uporablja se proti hudi nespečnosti in epilepsiji)
- alkaloidi ergot (npr. ergotamin, dihidroergotamin; uporabljajo se proti migreni)
- sirolimus (uporablja se pri bolnikih po presaditvah organov)
- ritonavir (uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV) v odmerkih 400 mg in več, dvakrat na dan
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora)
- naloksegol (uporablja se za zdravljenje zaprtja, ki ga specifično povzročajo protibolečinska zdravila, imenovana opiodi (npr. morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein))
- tolvaptan (uporablja se za zdravljenje hiponatriemije (nizke ravni natrija v krvi) ali za upočasnitev poslabšanja delovanja ledvic pri bolnikih s policistično boleznijo ledvic)
- lurasidon (uporablja se za zdravljenje depresije)
- finerenon (uporablja se za zdravljenje kronične bolezni ledvic)
- venetoklaks (uporablja se za zdravljenje bolnikov s kronično limfocitno levkemijo - KLL)

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Vorikonazol Hikma se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste kdaj doživeli alergijsko reakcijo na druge azole.
- imate ali ste v preteklosti imeli bolezen jeter. Če imate bolezen jeter, vam bo vaš zdravnik morda predpisal manjši odmerek zdravila Vorikonazol Hikma . Vaš zdravnik bo v času zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Hikma s pomočjo krvnih preiskav prav tako nadziral delovanje vaših jeter.
- imate kardiomiopatijo, nereden srčni utrip, upočasnjeno bitje srca ali nepravilnost v elektrokardiogramu (EKG), imenovano »sindrom dolgega intervala QTc«.

Med zdravljenjem se povsem izogibajte sončni svetlobi in izpostavljenosti soncu. Pomembno je, da pokrijete izpostavljene predele kože in uporabljate kremo za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem, ker se lahko pojavi povečana občutljivost kože na sončne UV žarke. To lahko dodatno povečajo druga zdravila, ki povzročajo povečano občutljivost kože na sončno svetlobo, kot je metotreksat. Ti previdnostni ukrepi veljajo tudi za otroke.

Med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Hikma:

- zdravniku takoj povejte, če se vam pojavijo
 - sončne opekline,
 - hud izpuščaj ali mehurji na koži,
 - bolečine v kosteh.

Če se vam pojavijo zgoraj opisane težave s kožo, vas bo vaš zdravnik morda napotil k dermatologu, ki se po posvetu lahko odloči, da je za vas pomembno, da ga redno obiskujete. Pri dolgotrajni uporabi zdravila Vorikonazol Hikma obstaja majhna verjetnost pojava kožnega raka.

Če se vam pojavijo znaki "insuficience nadledvične žleze", tj. stanja, pri katerem nadledvični žlezi ne proizvajata zadostnih količin določenih steroidnih hormonov, kot je kortizol (kar lahko privede do simptomov, kot so: kronična ali dolgotrajna utrujenost, oslabelost mišic, pomanjkanje apetita, zmanjšanje telesne mase, bolečina v trebuhu), obvestite zdravnika.

Če se vam pojavijo znaki "Cushingovega sindroma", pri katerem telo proizvaja preveč hormona kortizola, kar lahko povzroči simptome, kot so: zvečanje telesne mase, maščobna grba med rameni, zaobljen obraz, potemnela koža na trebuhu, stegnih, dojkah in rokah, tanjšanje kože, nagnjenost k modricam, visoka raven sladkorja v krvi, čezmerna rast las in dlak, čezmerno znojenje, obvestite zdravnika.

Zdravnik mora s krvnimi preiskavami nadzirati delovanje vaših jeter in ledvic.

Otroci in mladostniki

Zdravila Vorikonazol Hikma ne smejo dobiti otroci, mlajši od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Vorikonazol Hikma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nekatera zdravila, uporabljena sočasno z zdravilom Vorikonazol Hikma, lahko vplivajo na delovanje zdravila Vorikonazol Hikma, ali pa lahko zdravilo Vorikonazol Hikma vpliva na delovanje teh zdravil.

Obvestite zdravnika, če jemljete naslednje zdravilo, kajti sočasnemu dajanju tega zdravila z zdravilom Vorikonazol Hikma se je treba, če je to mogoče, izogniti:

- ritonavir (uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV) v odmerkih 100 mg dvakrat na dan
- glazdegib (uporablja se za zdravljenje raka) – če morate uporabljati obe zdravili, vam bo zdravnik pogosto spremljal srčni ritem

Zdravniku povejte, če jemljete katerokoli od naslednjih zdravil, ker se je sočasnemu zdravljenju s temi zdravili in zdravilom Vorikonazol Hikma treba, če je to mogoče, izogniti oz. bo morda potrebna prilagoditev odmerka vorikonazola:

- rifabutin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze). Če se že zdravite z rifabutinom, bo treba nadzirati vašo krvno sliko in neželene učinke rifabutina.
- fenitoin (uporablja se za zdravljenje epilepsije). Če se že zdravite s fenitoinom, je treba med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Hikma nadzirati koncentracijo fenitoina v krvi in morda prilagoditi odmere.

Zdravniku povejte, če jemljete katerokoli od naslednjih zdravil, ker bo morda potrebna prilagoditev odmerka ali nadziranje, da preveri, ali imajo le-ta oziroma zdravilo Vorikonazol Hikma še vedno želeni učinek:

- varfarin ali druge antikoagulate (npr. fenprokumon, acenokumarol; uporabljajo se za upočasnitev strjevanja krvi)
- ciklosporin (uporablja se pri bolnikih po presaditvah organov)
- takrolimus (uporablja se pri bolnikih po presaditvah organov)
- sulfonilsečnine (npr. tolbutamid, glipizid in gliburid) (uporabljajo se za zdravljenje sladkorne bolezni)
- statine (npr. atorvastatin, simvastatin) (uporabljajo se za zniževanje ravni holesterola)
- benzodiazepine (npr. midazolam, triazolam) (uporabljajo se pri hudi nespečnosti in stresu)
- omeprazol (uporablja se za zdravljenje želodčnih razjed)
- peroralne kontraceptive (če med jemanjem peroralnih kontraceptivov jemljete zdravilo Vorikonazol Hikma, se pri vas lahko pojavijo neželeni učinki, kot npr. siljenje na bruhanje ali motnje menstruacije)
- alkaloidi rožnatega zimzelena (npr. vinkristin in vinblastin) (uporabljajo se za zdravljenje raka)
- zaviralce tirozin kinaze (npr. aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (uporabljajo se za zdravljenje raka)
- tretinoin (uporablja se za zdravljenje levkemije)
- indinavir oz. druge zaviralce proteaze HIV (uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV)
- nenukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (uporabljajo se za zdravljenje okužbe s HIV) (določenih odmerkov efavirenza se NE sme vzeti sočasno z zdravilom Vorikonazol Hikma)
- metadon (uporablja se za zdravljenje heroinske odvisnosti)
- alfentanil, fentanil in druge kratkodelujoče opiate, npr. sufentanil (zdravila proti bolečinam, ki se uporabljajo pri operacijah)
- oksikodon in druge dolgodelujoče opiate, kot na primer hidroksikodon (uporablja se pri zmernih do hudih bolečinah)

- nesteroidna protivnetna zdravila (npr. ibuprofen, diklofenak) (uporabljajo se proti bolečini in za zdravljenje vnetja)
- flukonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb)
- everolimus (uporablja se za zdravljenje napredovalega raka ledvic in pri bolnikih po presaditvi)
- letermovir (uporablja se za preprečevanje citomegalovirusne (CMV) bolezni po presaditvi kostnega mozga)
- ivakaftor (uporablja se za zdravljenje cistične fibroze)
- flukloksacilin (antibiotik, ki se uporablja proti bakterijskim okužbam)

Nosečnost in dojenje

Zdravila Vorikonazol Hikma se med nosečnostjo ne sme jemati, razen če tako ne odloči vaš zdravnik. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če med jemanjem zdravila Vorikonazol Hikma zanosite, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vorikonazol Hikma lahko povzroči zamegljen vid ali neprijetno občutljivost na svetlobo. Dokler občutite takšne učinke, ne smete voziti ali upravljati z orodji ali stroji. Če doživite te učinke, to povejte zdravniku.

Zdravilo Vorikonazol Hikma vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 217,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na natrija. To je enako 10,9% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Zdravilo Vorikonazol Hikma vsebuje ciklodekstrin

To zdravilo vsebuje 3.200 mg ciklodekstrina v eni viali, kar je enako 160 mg/ml ob rekonstituciji v 20 ml. Če imate bolezen ledvic, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Vorikonazol Hikma

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek, ki ga potrebujete, bo zdravnik določil glede na vašo telesno maso in vrsto okužbe.

Morda bo spremenil odmerek za vas glede na vaše splošno stanje.

Priporočeni odmerek za odrasle (vključno s starejšimi bolniki) je:

	intravensko
odmerek v prvih 24 urah (polnilni odmerek)	6 mg/kg vsakih 12 ur v prvih 24 urah
odmerek po prvih 24 urah (vzdrževalni odmerek)	4 mg/kg dvakrat na dan

Glede na vaš odziv na zdravljenje zdravnik lahko zmanjša odmerek na 3 mg/kg dvakrat na dan.

Zdravnik se bo morda odločil za zmanjšanje odmerka, če imate blago do zmerno cirozo.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike je sledeč:

	intravensko
--	--------------------

	otroci, stari od 2 do manj kot 12 let, in najstniki, stari od 12 do 14 let, s telesno maso manj kot 50 kg	najstniki, stari od 12 do 14 let, s telesno maso več kot 50 kg, in vsi najstniki, starejši od 14 let
odmerek v prvih 24 urah (polnilni odmerek)	9 mg/kg vsakih 12 ur v prvih 24 urah	6 mg/kg vsakih 12 ur v prvih 24 urah
odmerek po prvih 24 urah (vzdrževalni odmerek)	8 mg/kg dvakrat na dan	4 mg/kg dvakrat na dan

Odvisno od vašega odziva na zdravljenje bo zdravnik morda povečal ali zmanjšal vaš dnevni odmerek..

Prašek za raztopino za infundiranje Vorikonazol Hikma bo pripravil in redčil na pravo koncentracijo bolnišnični farmacevt ali medicinska sestra (dodatne informacije najdete na koncu tega navodila).

Zdravilo boste dobili v intravenski infuziji (v veno) z največjo hitrostjo 3 mg/kg na uro; infuzija bo tekla od 1 do 3 ure.

Če vi ali vaš otrok jemljete zdravilo Vorikonazol Hikma za preprečevanje glivičnih okužb, vam bo zdravnik morda prenehal dajati zdravilo Vrikonazol Hikma, če se pri vas ali vašem otroku pojavijo neželeni učinki, povezani z zdravljenjem

Če je bil odmerek zdravila Vorikonazol Hikma pozabljen:

Ker boste zdravilo dobivali pod natančnim zdravniškim nadzorom, je malo verjetno, da bi bil kakšen odmerek izpuščen. Vendar zdravniku ali farmacevtu vseeno povejte, če se vam zdi, da je bil odmerek pozabljen.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Vorikonazol Hikma:

Zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Hikma se bo nadaljevalo, dokler bo zdravnik menil, da je potrebno, vendar pa zdravljenje s praškom za raztopino za infundiranje ne sme trajati več kot 6 mesecev.

Bolniki z oslabeлим imunskim sistemom ali s težkimi okužbami bodo morda za preprečitev ponovitve okužbe potrebovali dolgotrajno zdravljenje.

Ko se bo stanje izboljšalo, boste morda z intravenske infuzije prešli na tablete.

Ko bo zdravnik končal zdravljenje z zdravilom Vorikonazol Hikma, ne bi smeli občutiti nobenih posledic. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se kakršni koli neželeni učinki sploh pojavijo, so običajno blagi in prehodni. Po drugi strani pa so nekateri lahko resni in zahtevajo zdravniško nego.

Resni neželeni učinki – prenehajte uporabljati zdravilo Vorikonazol Hikma in nemudoma poiščite zdravnika

- izpuščaj
- zlatenica; spremembe izvidov krvnih preiskav za spremljanje delovanja jeter
- vnetje trebušne slinavke

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okvare vida (spremembe vida, vključno z zamegljenim vidom, spremembami zaznavanja barv, nenormalno občutljivostjo pri vidnem zaznavanju svetlobe, barvno slepoto, okvaro vida, videnjem

svetlobnih krogov (halo), nočno slepoto, nihajočim vidom, videnjem iskrenja, avro z vidnimi pojavi, zmanjšano ostrino vida, občutkom svetlosti pri gledanju, izpadom običajnega vidnega polja, pikami v vidnem polju)

- vročina
- izpuščaj
- siljenje na bruhanje, bruhanje, driska
- glavobol
- otekanje okončin
- bolečine v trebuhu
- težave z dihanjem
- zvišanje ravni jetrnih encimov

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vnetje sinusov, vnetje dlesni, mrzlica, slabotnost
- nizko število, vključno s hudim znižanjem števila nekaterih vrst rdečih (včasih povezano z imunskim sistemom) in/ali belih krvnih celic (včasih z vročino), nizko število krvnih ploščic, ki pomagajo pri strjevanju krvi
- nizka raven sladkorja v krvi, nizka raven kalija v krvi, nizka raven natrija v krvi
- tesnoba, depresija, zmedenost, agitacija, nespečnost, halucinacije
- epileptični napadi, tresavica ali nenadzorovani mišični gibi, mravljinčenje ali nenormalen občutek na koži, povečan tonus mišic, zaspanost, omotica
- krvavitve v očesu
- težave s srčnim ritmom, vključno s prehitrim utripom in prepočasnim utripom, omedlevica
- nizek krvni tlak, vnetje žile (ki je lahko povezano z nastankom krvnega strdka)
- akutne težave z dihanjem, bolečine v prsnem košu, otekanje obraza (ust, ustnic in okoli oči), zastajanje tekočine v pljučih
- zaprtje, prebavne težave, vnetje ustnic
- zlatenica, vnetje jeter in poškodbe jeter
- kožni izpuščaji, ki lahko povzročijo hude mehurje in luščenje kože, za katere je značilna ravna rdeča površina kože, prekrita z majhnimi zlivajočimi izboklinami, pordelost kože
- srbenje
- izguba las
- bolečine v hrbtu
- odpoved ledvic, kri v urinu, spremembe izidov preiskav za spremljanje delovanja ledvic
- sončne opekline ali hude kožne reakcije po izpostavljanju svetlobi ali soncu
- rak kože

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- gripi podobni simptomi, draženje in vnetje prebavil, vnetje prebavil, ki povzroča drisko, povezano z uporabo antibiotikov, vnetje limfnih žil
- vnetje tankega tkiva, ki obdaja notranjo steno trebuha in prekriva organe v trebuhu
- povečane bezgavke (včasih boleče), odpoved kostnega mozga, povečano število eozinofilcev
- zmanjšano delovanje nadledvične žleze, premalo aktivna ščitnica
- nenormalno delovanje možganov, simptomi, podobni Parkinsonovi bolezni, poškodba živca, ki povzroči otrplost, bolečino, mravljinčenje ali pekoč občutek v dlaneh ali stopalih
- težave z ravnotežjem ali koordinacijo
- oteklost možganov
- dvojni vid, resne bolezni očesa, vključno z bolečino ter vnetjem oči in vek, nenormalnimi gibi očesa, poškodbo vidnega živca, ki povzroči poslabšanje vida, ter otekanjem papile vidnega živca
- zmanjšana občutljivost na dotik
- nenormalno zaznavanje okusa
- težave s sluhom, zvenenje v ušesih, vrtoglavica
- vnetje nekaterih notranjih organov – trebušne slinavke in dvanajstnika, oteklost in vnetje jezika
- povečana jetra, odpoved jeter, bolezni žolčnika, žolčni kamni

- vnetje sklepov, vnetje ven pod kožo (ki je lahko povezano z nastankom krvnega strdka)
- vnetje ledvic, beljakovine v urinu, poškodbe ledvic
- zelo hiter srčni utrip ali preskakovanje posameznih utripov, včasih z nerednimi električnimi impulzi
- nenormalen elektrokardiogram (EKG)
- povišana raven holesterola v krvi, povišana raven sečnine v krvi
- alergijske kožne reakcije (včasih hude), vključno s smrtno nevarnim kožnim stanjem, ki povzroča boleče mehurje in rane na koži ter sluznicah (zlasti v ustih), vnetje kože, koprivnica, rdečica in draženje kože, rdeče ali vijoličasto obarvanje kože, ki ga lahko povzroči nizko število krvnih ploščic, ekcem
- reakcije na mestu infundiranja
- alergijske reakcije ali pretiran imunski odziv
- vnetje tkiva, ki obdaja kost

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- čezmerno dejavna ščitnica
- poslabšanje delovanja možganov, ki je resen zaplet bolezni jeter
- izguba večine vlaken vidnega živca, zamotnitev roženice, nehotni gibi očesa
- preobčutljivost na svetlobo, ki se kaže z mehurji na koži
- bolezen, pri kateri imunski sistem v telesu napade del perifernega živčevja
- hude težave s srčnim ritmom ali prevajanjem (včasih smrtno nevarne)
- smrtno nevarna alergijska reakcija
- motnja v strjevanju krvi
- alergijske kožne reakcije (včasih hude), vključno s hitrim otekanjem (edemom) usnjice, podkožnega tkiva, sluznice in podsluzničnih tkiv, srbeča ali boleča območja debele rdeče kože s srebrnkastimi luskami, draženje kože in sluznic, smrtno nevarno kožno stanje, pri katerem se veliki deli povrhnjice, najbolj zunanje plasti kože, odluščijo od spodaj ležečih plasti kože
- majhni, suhi, luskasti predeli kože, včasih odebeljeni in s koničastimi izrastki ali "rogovi"

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:
pege in pigmentne lise

Drugi pomembni neželeni učinki z neznano pogostnostjo, pri katerih morate nemudoma obvestiti zdravnika:

- rdeča luskasta območja ali obročaste kožne lezije, ki so lahko simptom avtoimunske bolezni, imenovane kožni eritematozni lupus.

Občasno so se med infundiranjem zdravila Vorikonazol Hikma pojavile reakcije (vključno z zardevanjem, povišano telesno temperaturo, znojenjem, pospešenim srčnim utripom in kratko sapo). Če se to zgodi, lahko zdravnik ustavi infuzijo.

Ker je znano, da lahko zdravilo Vorikonazol Hikma prizadene jetra in ledvice, mora zdravnik s krvnimi preiskavami nadzirati delovanje vaših jeter in ledvic. Če se vam pojavijo bolečine v želodcu ali se spremeni čvrstost blata, morate to povedati zdravniku.

Pri bolnikih, ki so se z vorikonazoloma zdravili dlje časa, so poročali o pojavu kožnega raka.

Sončne opekline ali hude kožne reakcije po izpostavljanju svetlobi ali soncu so bile pogostejše pri otrocih. Če se vam ali vašemu otroku pojavijo bolezni kože, vas bo zdravnik morda napotil k dermatologu, ki se po posvetu lahko odloči, da je pomembno, da ga redno obiskujete. Pri otrocih so pogostejše poročali tudi o zvišanih ravneh jetrnih encimov.

Če je katerikoli od teh neželenih učinkov trdovraten ali moteč, povejte zdravniku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni**

center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V*. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vorikonazol Hikma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini za 'Uporabno do:'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vorikonazol Hikma

- Zdravilna učinkovina je vorikonazol. Ena viala vsebuje 200 mg vorikonazola, kar ustreza raztopini 10 mg/ml, če jo bolnišnični farmacevt ali medicinska sestra pripravita po navodilu.
- Druge sestavine zdravila: sulfobutileter betaciklodekstrin natrij

Izgled zdravila Vorikonazol Hikma in vsebina pakiranja

Vorikonazol Hikma je bela do umazano bela liofilizirana pogača.

Vorikonazol Hikma je na voljo v pakiranjih po 1 ali 5 steklenih vial v obliki praška za raztopino za infundiranje. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalci

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Vorikonazol Hikma prašek za raztopino za infundiranje rekonstituirajte bodisi z 19 ml vode za injekcije bodisi z 19 ml 9 mg/ml (0.9%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, s čimer boste dobili 20 ml ekstraktabilnega volumna bistrega koncentrata, ki vsebuje 10 mg/ml vorikonazola.

Priporočljivo je, da uporabite standardno 20 ml (neavtomatsko) brizgo, da boste lahko zagotovili, da bo dodana natančna količina (19.0 ml) vode za injekcije ali 9 mg/ml (0.9%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje.

Po rekonstituciji z 19 ml vode za injekcije ali 9 mg/ml (0.9%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje dobite bistro raztopino.

Potrebni volumen pripravljenega koncentrata se nato doda eni od priporočenih združljivih infuzijskih raztopin, naštetih spodaj, da nastane končna raztopina zdravila Vorikonazol Hikma, ki vsebuje od 0,5 do 5 mg/ml vorikonazola.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo; neuporabljeno raztopino je treba zavreči, uporabite pa lahko samo bistro raztopino brez delcev.

Zdravilo se ne sme aplicirati kot bolusna injekcija.

Pred uporabo za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Volumni, potrebni za 10 mg/ml koncentrata zdravila Vorikonazol Hikma

telesna masa (kg)	Volumen koncentrata (10 mg/ml) zdravila Vorikonazol Hikma, potrebnega za:				
	odmerek 3 mg/kg (število vial)	odmerek 4 mg/kg (število vial)	odmerek 6 mg/kg (število vial)	odmerek 8 mg/kg (število vial)	odmerek 9 mg/kg (število vial)
10	-	4,0ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0ml (1)	12,0 ml (1)	18,0ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5ml (1)	14,0 ml (1)	21,0ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0ml (1)	16,0 ml (1)	24,0ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)

45	13,5ml (1)	18,0 ml (1)	27,0ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0ml (1)	20,0 ml (1)	30,0ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5ml (1)	22,0 ml (2)	33,0ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0ml (1)	24,0 ml (2)	36,0ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5ml (1)	26,0 ml (2)	39,0ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0ml (2)	28,0 ml (2)	42,0ml (3)	-	-
75	22,5ml (2)	30,0 ml (2)	45,0ml (3)	-	-
80	24,0ml (2)	32,0 ml (2)	48,0ml (3)	-	-
85	25,5ml (2)	34,0 ml (2)	51,0ml (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)	-	-

Zdravilo Vorikonazol Hikma je en odmerek sterilnega liofilizata brez konzervansov.

Stabilnost po rekonstituciji:

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta bili dokazani za 36 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Stabilnost po redčenju:

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za 36 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, čemur so sledile 3 ure pri sobni temperaturi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika, vendar čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku), razen če ni rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Združljive raztopine za infundiranje:

Pripravljen (rekonstituirano) raztopino je mogoče redčiti z:

Natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje

Hartmannovo raztopino za intravensko infundiranje

5 % glukozo in Ringerjevim laktatom za intravensko infundiranje

5 % glukozo in 0,45 % natrijevim kloridom za intravensko infundiranje

5 % glukozo za intravensko infundiranje

5 % glukozo v 20 mEq raztopini kalijevega klorida za intravensko infundiranje

0,45 % natrijevim kloridom za intravensko infundiranje

5 % glukozo in natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) za intravensko infundiranje

Združljivost zdravila Vorikonazol Hikma z drugimi tekočinami razen zgoraj naštetih (ali omenjenih spodaj pod "Inkompatibilnosti") ni znana.

Inkompatibilnosti:

Zdravila Vorikonazol Hikma se ne sme infundirati v isto linijo ali kanilo sočasno z infundiranjem drugih zdravil, vključno s parenteralno prehrano (npr. Aminofusin 10 % Plus).

Infuzije krvnih pripravkov se ne sme dajati hkrati z zdravilom Vorikonazol Hikma .

Sočasna infuzija popolne parenteralne prehrane z zdravilom Vorikonazol Hikma je možna, vendar ne v isto linijo ali kanilo.

Zdravila Vorikonazol Hikma se ne sme redčiti s 4,2 % natrijevim bikarbonatom za infundiranje.