POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vorikonazol Sandoz 200 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg vorikonazola.

Po rekonstituciji en ml vsebuje 10 mg vorikonazola. Po rekonstituciji je pred dajanjem potrebno dodatno redčenje.

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena viala vsebuje 228,16 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

bel liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vorikonazol je triazolna protiglivična učinkovina s širokim spektrom delovanja in je indicirana pri odraslih in otrocih, starejših od 2 let, za:

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

Zdravilo Vorikonazol Sandoz je namenjeno primarno za zdravljenje bolnikov z napredujočimi okužbami, ki so lahko življenjsko nevarne.

- 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
Motnje elektrolitov, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalciemija, morajo biti nadzorovane in po potrebi korigirane pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z vorikonazolom (glejte poglavje 4.4).

Priporoča se, da se zdravilo Vorikonazol Sandoz daje s hitrostjo največ 3 mg/kg na uro v obdobju 1 do 3 ure.

Vorikonazol je na voljo tudi v obliki 50 mg in 200 mg filmsko obloženih tablet in 40 mg/ml praška za peroralno suspenzijo.

Zdravljenje
Odrasli
Zdravljenje je treba začeti s podanim polnilnim intravenskim ali peroralnim odmerjanjem zdravila Vorikonazol Sandoz, da se 1. dan dosežejo plazemske koncentracije, ki so blizu stanju dinamičnega ravnovesja. Zaradi visoke peroralne biološke uporabnosti (96 %, glejte poglavje 5.2) je prehod med intravenskim in peroralnim dajanjem primeren, če je klinično indiciran.

Podrobne informacije o priporočenih odmerkih so na voljo v naslednji preglednici:

	Intravensko	**Peroralno**	
		Bolniki s telesno maso 40 kg in več*	Bolniki s telesno maso manj kot 40 kg*
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 dnevno	200 mg dvakrat dnevno	100 mg dvakrat dnevno

* To se nanaša tudi na bolnike, starejše od 15 let.

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).

Prilagoditev odmerka (odrasli)

Če bolniki ne prenašajo intravenskega zdravljenja s 4 mg/kg dvakrat dnevno, zmanjšajte intravenski odmerek na 3 mg/kg dvakrat dnevno.

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 vorikonazol presnavljajo na način, ki je bolj podoben tistem pri otrocih, kot pri odraslih.
Priporočeni režim odmerjanja je naslednji:

	Intravensko	**Peroralno**
Shema za polnilni odmerek (prvih 24 ur)	9 mg/kg vsakih 12 ur	Ni priporočeno
Vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)	8 mg/kg dvakrat dnevno	9 mg/kg dvakrat dnevno (največji odmerek 350 mg dvakrat dnevno)

Opomba: Na podlagi farmakokinetične analize populacije pri 112 imunsko oslabljenih pediatričnih bolnikih, starih od 2 do <12 let, in 26 imunsko oslabljenih pediatričnih bolnikih, starih od 12 do <17 let.

Priporočeno je, da zdravljenje začnete z intravenskim režimom, o peroralnem režimu pa razmislite samo po tem, ko pride do signifikantnega kliničnega izboljšanja. Upoštevati je treba, da bo intravenski odmerek 8 mg/kg zagotovil izpostavljenost vorikonazolu, ki je približno 2-krat večja kot pri peroralnem odmerku 9 mg/kg.

Vsi drugi mladostniki (12 do 14 let in ≥ 50 kg; 15 do 17 let, ne glede na telesno maso)
Odmerjanje vorikonazola naj bo enako 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 odziv bolnika nezadosten, lahko intravenski odmerek povečujete v korakih po 1 mg/kg. Če bolniki ne prenašajo zdravljenja, zmanjšujte intravenski odmerek 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 do 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 antimikotikov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Prilagajanje odmerka pri sočasni uporabi
Rifabutin ali fenitoin se lahko uporabljata 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
Za starejše osebe prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina <50 ml/min) se pojavi akumulacija intravenskega vehikla, SBECD. Pri teh bolnikih je treba uporabljati peroralno obliko vorikonazola, razen če ocena razmerja med koristjo in tveganjem za bolnika upravičuje uporabo intravenskega vorikonazola. Serumske ravni kreatinina morajo biti pri teh bolnikih skrbno nadzorovane, če pride do povečanja, pa je treba razmisliti o uporabi peroralnega zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavje 5.2).

Vorikonazol se hemodializira z očistkom 121 ml/min. Štiriurna hemodializa ne odstrani dovolj vorikonazola, da bi zahtevala prilagoditev odmerka.

Intravenski vehikel, SBECD, je hemodializiran z očistkom 55 ml/min.

Jetrna okvara
Priporočeno je, da se uporablja standardno polnilno odmerjanje, vendar pa se mora vzdrževalni odmerek pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B), ki prejemajo vorikonazol, prepoloviti (glejte poglavje 5.2).

Zdravila Vorikonazol Sandoz niso preučevali pri bolnikih s hudo kronično cirozo jeter (Child-Pugh C).

Na voljo so omejeni podatki o varnosti zdravila Vorikonazol Sandoz pri bolnikih z nenormalnimi rezultati testov delovanja jeter (aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), alkalna fosfataza (AF) ali skupni bilirubin >5-kratna zgornja meja normalne vrednosti).

Zdravilo Vorikonazol Sandoz je bilo povezano s povečanimi vrednostmi izvidov preiskav delovanja jeter in kliničnimi znaki poškodb jeter, kot je zlatenica, zato se pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko uporablja samo, če koristi odtehtajo možna tveganja. Bolnike s hudo okvaro jeter je treba natančno nadzirati glede toksičnih učinkov zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od 2 let, za zdravilo Vorikonazol Sandoz 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 Sandoz je treba pred uporabo v obliki intravenske infuzije rekonstituirati in razredčiti (glejte poglavje 6.6). Ni primerno za bolusno injiciranje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom ali kinidinom, saj povečane plazemske koncentracije teh zdravil vodijo do podaljšanja intervala QTc in redkih pojavov *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z rifampicinom, karbamazepinom in fenobarbitalom, saj ta zdravila lahko pomembno znižajo plazemske koncentracije vorikonazola (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirenza 400 mg ali več je kontraindicirana, ker efavirenz v takih odmerkih pri zdravih preiskovancih pomembno zniža plazemske koncentracije vorikonazola. Vorikonazol prav tako pomembno zviša plazemske koncentracije efavirenza (glejte poglavje 4.5, za manjše odmerke glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z velikim odmerkom ritonavirja (400 mg in več dvakrat dnevno), ker ritonavir pri tem odmerku pomembno zniža plazemske koncentracije vorikonazola pri zdravih preiskovancih (glejte poglavje 4.5, za manjše odmerke glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z ergot alkaloidi (ergotamin, dihidroergotamin), ki so substrati CYP3A4), saj povečane plazemske koncentracije teh zdravil lahko vodijo do ergotizma (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s sirolimusom, saj vorikonazol lahko pomembno poveča plazemske koncentracije sirolimusa (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost
Pri predpisovanju zdravila Vorikonazol Sandoz bolnikom, ki so preobčutljivi na druge azole, je treba biti previden (glejte tudi poglavje 4.8).

Trajanje zdravljenja
Trajanje zdravljenja z intravensko obliko naj ne bo daljše kot 6 mesecev (glejte poglavje 5.3).

Srce in ožilje
Vorikonazol je bil povezan s podaljšanjem intervala QTc. Poročali so o redkih primerih *torsades de pointes* pri bolnikih, ki so jemali vorikonazol in so imeli dejavnike tveganja, kot je anamneza kardiotoksične kemoterapije, kardiomiopatije, hipokaliemije in sočasnega zdravljenja z zdravili, ki so lahko prispevala k temu izidu. Potrebna je previdnost pri dajanju vorikonazola bolnikom, ki imajo potencialno proaritmična stanja, kot so:

- prirojeno ali pridobljeno podaljšanje intervala QTc,
- kardiomiopatija, posebej če je prisotno srčno popuščanje,
- sinusna bradikardija,
- obstoječe simptomatične aritmije,

- sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Motnje elektrolitov, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalciemija, je treba spremljati in po potrebi uravnati pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z vorikonazolom (glejte poglavje 4.2). Pri zdravih prostovoljcih so izvedli študijo, pri kateri so preučevali učinek enkratnih odmerkov vorikonazola, v višini štirikratnega običajnega dnevnega odmerka, na interval QTc. Pri nobenem preiskovancu interval ni presegel potencialno klinično relevantnega praga 500 ms (glejte poglavje 5.1).

Reakcije, povezane z infundiranjem
Med uporabo intravenskih oblik vorikonazola so opažali z infundiranjem povezane reakcije, predvsem rdečico in navzejo. Glede na izrazitost simptomov je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Hepatotoksičnost
V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z vorikonazolom občasno ugotavljali resne z jetri povezane neželene reakcije (med drugim klinični hepatitis, holestazo in fulminantno odpoved jeter, tudi s smrtnimi primeri). Primere reakcij povezanih z jetri so opažali predvsem pri bolnikih s hudimi že obstoječimi boleznimi (zlasti hematološkimi malignomi). Med bolniki brez drugih prepoznavnih dejavnikov tveganja so se pojavile prehodne z jetri povezane reakcije, vključno s hepatitisom in zlatenico. Jetrna disfunkcija je bila po prekinitvi zdravljenja ponavadi reverzibilna (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje delovanja jeter:
Bolnike, ki dobivajo zdravilo Vorikonazol Sandoz, je treba natančno spremljati glede hepatotoksičnosti. Klinični nadzor naj vključuje laboratorijsko oceno delovanja jeter (posebej AST in ALT) ob začetku zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Sandoz in najmanj enkrat tedensko v prvem mesecu zdravljenja. Trajanje zdravljenja naj bo čim krajše, če pa se na podlagi ocene razmerja koristi/tveganja zdravljenje nadaljuje (glejte poglavje 4.2), se lahko pogostnost nadzora zmanjša na enkrat mesečno, če ni sprememb pri izvidih preiskav delovanja jeter.

Če so vrednosti izvidov preiskav delovanja jeter izrazito zvišane, prenehajte z uporabo zdravila Vorikonazol Sandoz, razen če zdravniška presoja razmerja koristi/tveganja zdravljenja bolnika upravičuje nadaljnjo uporabo.

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

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).

Neželeni učinki na ledvice
Pri hudo bolnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Vorikonazol Sandoz, 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 – *Hematopoietic Stem Cell Transplantation)*) je treba med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Sandoz skrbno opazovati. V tej klinični situaciji bo morda treba razmisliti o spremljanju serumske amilaze ali lipaze.

Dermatološki neželeni učinki
Med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Sandoz so se pri bolnikih pojavile eksfoliacijske kožne reakcije, kot na primer Stevens-Johnsonov sindrom. Če se pojavi izpuščaj, je treba bolnike skrbno spremljati in jemanje zdravila Vorikonazol Sandoz prekiniti, če se lezije širijo.

Poleg tega je bilo zdravilo Vorikonazol Sandoz povezano s fototoksičnostjo, vključno z reakcijami, kot so efelide, lentigo ter aktinična keratoza, in psevdoporfirijo. Priporočeno je, da se vsi bolniki, vključno z otroki, izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Sandoz in uporabljajo ukrepe, kot so zaščitna oblačila in krema za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

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 vorikonazolu (glejte poglavji 4.2 in 5.1). V povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Sandoz so poročali o naslednjih resnih neželenih dogodkih:

Pri bolnikih so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (SCC - *squamous cell carcinoma of the skin*), nekateri od teh bolnikov pa so prej poročali o fototoksičnih reakcijah. Če pride do fototoksičnih reakcij, je potreben multidiscpilniarni pristop, bolnika pa je treba napotiti k dermatologu. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Sandoz in uporabi drugih antimikotikov. Ob nadaljnji uporabi zdravila Vorikonazol Sandoz kljub pojavu s fototoksičnostjo povezanih lezij je treba bolnika redno in sistemsko dermatološko ocenjevati, da se omogoči hitro zaznavanje in obravnava predmalignih lezij. Zdravilo Vorikonazol Sandoz morate prenehati uporabljati, če ugotovite predmaligne lezije kože ali ploščatocelični karcinom.

Pri bolnikih s presajenimi organi so poročali o neinfektivnem periostitisu s povečanimi ravnmi fluorida in alkalne fosfataze. Če bolnik razvije bolečine skeleta in ima radiološke izvide, ki so združljivi s periostitisom, po multidisciplinarnem posvetu razmislite o prenehanju uporabe zdravila Vorikonazol Sandoz.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatrični populaciji, mlajši od dveh let, nista bili dokazani (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.

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)
Pri sočasni uporabi fenitoina in vorikonazola je priporočljivo natančno nadziranje koncentracije fenitoina. Vorikonazol in fenitoin se ne smeta 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 treba odmerek vorikonazola povečati na 400 mg vsakih 12 ur, odmerek efavirenza pa zmanjšati na 300 mg vsakih 24 ur (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Rifabutin (močan induktor CYP450)
Pri sočasni uporabi rifabutina in vorikonazola je priporočljivo natančno nadzirati celotno krvno sliko in neželene učinke rifabutina (npr. uveitis). Sočasni uporabi vorikonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Ritonavir (močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4)
Sočasni uporabi vorikonazola in majhnih odmerkov ritonavirja (100 mg dvakrat na dan) se je treba izogibati, razen če ocena koristi/tveganja upraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Everolimus (substrat CYP3A4, substrat P-gp)

Sočasna uporaba vorikonazola z everolimusom ni priporočena, saj se pričakuje, da bo vorikonazol pomembno povečal koncentracije everolimusa. Trenutno ni dovolj podatkov, ki bi omogočali priporočila za odmerjanje v tem primeru (glejte poglavje 4.5).

Metadon (substrat CYP3A4)
Pri sočasni uporabi vorikonazola je priporočljivo pogosto nadziranje neželenih učinkov in toksičnosti metadona, vključno s podaljšanjem intervala QTc, saj se ravni metadona povečajo po sočasni uporabi z vorikonazolom. Morda bo treba zmanjšati odmerek metadona (glejte poglavje 4.5).

Kratkodelujoči opiati (substrat CYP3A4)
Pri sočasni uporabi z vorikonazolom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po zgradbi podobni alfentanilu in se presnavljajo s CYP3A4 (npr. sufentanil) (glejte poglavje 4.5). Razpolovni čas alfentanila se ob sočasni uporabi z vorikonazolom štirikrat podaljša, v neodvisni objavljeni študiji pa je sočasna uporaba vorikonazola s fentanilom povzročila povečanje povprečnega $AUC_{0-\infty}$ fentanila, zato bi lahko bil potreben pogostejši nadzor glede neželenih učinkov, povezanih z opiati, vključno z daljšim obdobjem respiratornega nadzora.

Dolgodelujoči opiati (substrat CYP3A4)
Pri sočasni uporabi z vorikonazolom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodon). Morda bo potreben pogostejši nadzor neželenih učinkov, povezanih z opiati (glejte poglavje 4.5).

Flukonazol (zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4)
Sočasno peroralno dajanje vorikonazola in flukonazola je povzročilo pomembno povečanje C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola pri zdravih preiskovancih. Zmanjšan odmerek in/ali pogostnost dajanja vorikonazola in flukonazola, ki bi odpravilo ta učinek, nista bila ugotovljena. Nadzor neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom, je priporočen, če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom (glejte poglavje 4.5).

Vsebnost natrija
Ena viala zdravila Vorikonazol Sandoz vsebuje 228,16 mg natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vorikonazol se presnavlja preko izoencimov in zavira dejavnost izoencimov citokroma P450, CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A4. Zaviralci ali induktorji teh izoencimov lahko povečajo ali zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi, obstaja pa tudi možnost, da vorikonazol poveča plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo preko teh izoencimov CYP450.
Če ni navedeno drugače, so bile študije medsebojnega delovanja opravljene pri zdravih odraslih moških preiskovancih 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 predpisovati previdno. Kadar obstaja možnost, da bi vorikonazol zvišal plazemsko koncentracijo snovi, ki se presnavljajo preko izoencima CYP3A4 (določeni antihistaminiki, kinidin, cisaprid, pimozid), je sočasno dajanje vorikonazola kontraindicirano (glejte spodnje besedilo in poglavje 4.3).

Preglednica interakcij

Medsebojno delovanje vorikonazola z drugimi zdravili je navedeno v spodnji preglednici (enkrat na dan (QD - *once daily*), dvakrat na dan (BID - *twice a day*), trikrat na dan (TID – three times a day) in ni določeno (ND - not defined)). Smer puščice za vsak farmakokinetični parameter temelji na 90 % intervalu zaupanja geometrične srednjevrednosti, ki je znotraj (↔), pod (↓) ali nad (↑) območjem 80-125 %. Zvezdica (*) označuje dvosmerno interakcijo. AUCτ, AUCt in $AUC_{0-\infty}$ predstavljajo površino pod krivuljo preko odmernega intervala, od časa nič do časa zaznavne meritve in od časa nič do neskončnosti.

Medsebojna delovanja v preglednici so prikazana v naslednjem zaporedju: kontraindikacije, delovanja, ki zahtevajo prilagoditev 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 ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
astemizol, cisaprid, pimozid, kinidin in terfenadin *[Substrati CYP3A4]*	Čeprav ni raziskano, lahko povečana koncentracija teh zdravil v plazmi povzroči podaljšanje intervala QTc in v redkih primerih nastanek *torsades de pointes*.	**kontraindicirano** (glejte poglavje 4.3)
karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati (npr. fenobarbital, mefobarbital) *[močni induktorji CYP450]*	Čeprav to ni raziskano, je verjetno, da karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati pomembno zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi.	**kontraindicirano** (glejte poglavje 4.3)
efavirenz (nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze) [induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4]		

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
efavirenz 400 mg QD sočasno dan z vorikonazolom 200 mg BID*	efavirenz C_{max} ↑ 38 % efavirenz AUCτ ↑ 44 % vorikonazol C_{max} ↓ 61 % vorikonazol AUCτ ↓ 77 %	Uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirenza 400 mg QD ali več je **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3).
efavirenz 300 mg QD, sočasno dan z vorikonazolom 400 mg BID*	v primerjavi z efavirenzom 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17 % v primerjavi z vorikonazolom 200 mg BID vorikonazol C_{max} ↑23 % vorikonazol AUCτ ↓ 7 %	Vorikonazol se lahko uporablja sočasno z efavirenzom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola poveča na 400 mg BID, odmerek efavirenza pa zmanjša na 300 mg QD. Ko je zdravljenje z vorikonazolom končano, je potrebno ponovno uvesti začetni odmerek efavirenza (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
ergot alkaloidi (npr. ergotamin in dihidroergotamin) *[substrata CYP3A4]*	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo ergot alkaloidov v plazmi in povzroči ergotizem.	**kontraindicirano** (glejte poglavje 4.3)
rifabutin *[močan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (sočasno dajanje z vorikonazolom 350 mg BID)* 300 mg QD (sočasno dajanje z vorikonazolom 400 mg	 vorikonazol C_{max} ↓ 69 % vorikonazol AUCτ ↓ 78 % v primerjavi z vorikonazolom 200 mg BID vorikonazol C_{max} ↓ 4 % vorikonazol AUCτ ↓ 32 % rifabutin C_{max} ↑ 195 % rifabutin AUCτ ↑ 331 %	Sočasni uporabi vorikonazola in rifabutina se je treba izogniti, razen če korist odtehta tveganje. Vzdrževalni odmerek vorikonazola se lahko poveča 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, s telesno maso manjšo od 40 kg) (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
BID)*	v primerjavi z vorikonazolom 200 mg BID vorikonazol C_{max} ↑104 % vorikonazol AUCτ ↑87 %	Med sočasno uporabo rifabutina in vorikonazola je priporočljivo natančno nadzirati celotno krvno sliko in neželene učinke rifabutina (npr. uveitis).
rifampicin (600 mg QD) *[močan induktor CYP450]*	vorikonazol C_{max} ↓ 93 % vorikonazol AUCτ ↓ 96 %	**kontraindicirano** (glejte poglavje 4.3)
ritonavir (zaviralec proteaze) *[močan induktor CYP450; zaviralec in substrat CYP3A4]* velik odmerek (400 mg BID)	 ritonavir C_{max} in AUCτ ↔ vorikonazol C_{max} ↓ 66 % voriconazole AUCτ ↓ 82 %	 Sočasna uporaba vorikonazola in velikih odmerkov ritonavirja (400 mg in več BID) je **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3).
majhen odmerek (100 mg BID)*	ritonavir C_{max} ↓ 25 % ritonavir AUCτ ↓13% vorikonazol C_{max} ↓ 24 % vorikonazol AUCτ ↓ 39 %	Sočasni uporabi vorikonazola in majhnih odmerkov ritonavirja (100 mg BID) se je treba izogniti, razen če ocena koristi/tveganja za bolnika upraviči uporabo vorikonazola.
šentjanževka *[induktor CYP450,induktor P-gp]* 300 mg TID (sočasno dajanje z vorikonazolom 400 mg v enkratnem odmerku)	v neodvisno objavljeni študiji, vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**kontraindicirano** (glejte poglavje 4.3)
everolimus *[substrat CYP3A4, substrat P-gp]*	čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča koncentracijo everolimusa plazmi.	Sočasna uporaba vorikonazola z everolimusom ni priporočena, saj se pričakuje, da bo vorikonazol pomembno povečal koncentracije everolimusa (glejte poglavje 4.4).
flukonazol (200 mg QD) *[zaviralec CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4]*	vorikonazol C_{max} ↑ 57 % vorikonazol AUCτ ↑ 79 % flukonazol C_{max} ND	Zmanjšan odmerek in/ali pogostnost dajanja vorikonazola in flukonazola,

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
	flukonazol AUCτ ND	ki bi odpravilo ta učinek, nista bila ugotovljena. Spremljanje neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom, je priporočeno, če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom.
fenitoin *[substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (sočasno dajanje z vorikonazolom 400 mg BID)*	 vorikonazol C_{max} ↓ 49 % vorikonazol AUCτ ↓ 69 % fenitoin C_{max} ↑ 67 % fenitoin AUCτ ↑ 81 % v primerjavi z vorikonazolom 200 mg BID vorikonazol C_{max} ↑ 34 % vorikonazol AUCτ ↑ 39 %	Sočasni uporabi vorikonazola in fenitoina se je treba izogniti, razen če korist odtehta tveganje. Priporočljivo je natančno nadziranje koncentracije fenitoina v plazmi. Fenitoin se lahko daje sočasno z vorikonazolom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola se poveča na 5 mg/kg intravensko BID ali z 200 mg na 400 mg peroralno BID (s 100 mg na 200 mg peroralno BID pri bolnikih, lažjih od 40 kg) (glejte poglavje 4.2).
antikoagulanti varfarin (30 mg enkratni odmerek, sočasno dajanje s 300 mg BID vorikonazola) *[substrat CYP2C9]* drugi peroralni kumarini (npr. fenprokumon, acenokumarol) *[substrati CYP2C9 in CYP3A4]*	 Največje povečanje protrombinskega časa je bilo približno 2-kratno. Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo kumarinov v plazmi in tako podaljša protrombinski čas.	 Priporočeno je natančno spremljanje protrombinskega časa ali drugih ustreznih testov antikoaguacije, odmerek antikoagulantov pa je treba ustrezno prilagoditi.
benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam, alprazolam)	Čeprav ni klinično raziskano, lahko vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka benzodiazepinov.

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
[substrati CYP3A4]	benzodiazepinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, in tako podaljša sedativni učinek.	
Imunosupresivi *[substrati CYP3A4]* sirolimus (2 mg enkratni odmerek)	v neodvisno objavljeni študiji, sirolimus C_{max} ↑ 6,6-krat sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krat	Sočasna uporaba vorikonazola in sirolimusa je **kontraindicirana** (glejte poglavje 4.3).
ciklosporin (pri stabilnih bolnikih s presajenimi ledvicami, ki se kronično zdravijo s ciklosporinom)	ciklosporin C_{max} ↑ 13 % ciklosporin AUCτ ↑ 70 %	Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo ciklosporin, uvede vorikonazol, je odmerek ciklosporina priporočeno prepoloviti in koncentracijo ciklosporina skrbno nadzirati. Zvišane koncentracije ciklosporina so bile povezane z nefrotoksičnostjo. Po zaključku uporabe vorikonazola je treba koncentracijo ciklosporina natančno nadzirati in njegov odmerek povečati, kot je potrebno.
takrolimus (enkratni odmerek 0,1 mg/kg)	takrolimus C_{max} ↑ 117 % takrolimus AUCt ↑ 221 %	Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo takrolimus, uvede vorikonazol, je odmerek takrolimusa priporočeno zmanjšati na tretjino prvotnega odmerka, koncentracijo takrolimusa pa skrbno nadzirati. Zvišane koncentracije takrolimusa so bile povezane z nefrotoksičnostjo. Po zaključku uporabe vorikonazola je treba koncentracijo takrolimusa

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
		natančno nadzirati in njegov odmerek povečati, kot je potrebno.
dolgodelujoči opiati *[substrati CYP3A4]* oksikodon (enkratni odmerek 10 mg)	v neodvisno objavljeni študiji, oksikodon C_{max} ↑ 1,7-krat oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6-krat	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodon). Morda bo potrebno pogostejše spremljanje neželenih učinkov, povezanih z opiati.
metadon (32-100 mg QD) *[substrat CYP3A4]*	R-metadon (aktiven) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktiven) AUCτ ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUCτ ↑ 103 %	Priporočeno je pogosto nadziranje neželenih učinkov in toksičnosti v povezavi z metadonom, vključno s podaljšanjem intervala QTc. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka metadona.
Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*) *[substrati CYP2C9]* Ibuprofen (400 mg enkratni odmerek) Diklofenak (50 mg enkratni odmerek)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % diklofenak C_{max} ↑ 114 % diklofenak $AUC_{0-\infty}$↑ 78 %	Pri sočasni uporabi vorikonazola je priporočeno pogosto nadziranje neželenih učinkov in toksičnosti v povezavi z NSAID. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* *[zaviralec CYP2C19; substrat CYP2C19 in CYP3A4]*	omeprazol C_{max} ↑ 116 % omeprazol AUCτ ↑ 280 % vorikonazol C_{max} ↑ 15 % vorikonazol AUCτ ↑ 41 % Vorikonazol lahko zavre tudi presnovo drugih zaviralcev protonske črpalke, ki so substrati CYP2C19, kar lahko povzroči povečane	Prilagoditev odmerka vorikonazola ni potrebna. Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo omeprazol v odmerku 40 mg ali več, uvede vorikonazol, je odmerek omeprazola priporočeno prepoloviti.

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
	koncentracije teh zdravil v krvi.	
peroralni kontraceptivi * *[substrat CYP3A4; zaviralec CYP2C19]* noretisteron/etinilestradiol 1 mg/0,035 mg QD)	etinilestradiol C_{max} ↑ 36 % etinilestradiol AUCτ ↑ 61 % noretisteron C_{max} ↑ 15 % noretisteron AUCτ ↑ 53 % vorikonazol C_{max} ↑ 14 % vorikonazol AUCτ ↑ 46 %	Priporočeno je spremljanje neželenih učinkov, povezanih s peroralnimi kontraceptivi, poleg tistih, ki so povezani z vorikonazolom.
kratkodelujoči opiati *[substrati CYP3A4]* alfentanil (enkratni odmerek 20 µg/kg, s sočasno uporabo naloksona) fentanil (enojni odmerek 5 µg/kg)	 v neodvisno objavljeni študiji, alfetanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6-krat v neodvisno objavljeni študiji, fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34-krat	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po zgradbi podobni alfentanilu in se presnavljajo s CYP3A4 (npr. sufentanila). Priporočeno je daljše in pogosto nadzorovanje depresije dihanja in drugih neželenih učinkov, povezanih z opiati.
statini (npr. lovastatin) *[substrati CYP3A4]*	Čeprav ni bilo klinično raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kar lahko vodi do rabdomiolize.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka statinov.
sulfonilsečnine (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) *[substrati CYP2C9]*	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol pomembno poveča sulfonilsečnine v plazmi in povzroči hipoglikemijo.	Priporočljivo je natančno nadzirati glukozo v krvi. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnin.
alkaloidi rožnatega zimzelena (npr. vinkristin in vinblastin) *[substrati CYP3A4]*	Čeprav to ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo alkaloidov rožnatega zimzelena v plazmi in povzroči nevrotoksičnost.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka alkaloidov rožnatega zimzelena.
drugi zaviralci proteaze HIV (npr. sakvinavir, amprenavir in nelfinavir)* *[substrati in zaviralci*	Ni bilo kliničnih raziskav. Študije *in vitro* kažejo, da lahko vorikonazol zavre presnovo zaviralcev proteaze	Morda bo potreben natančen nadzor pojavljanja toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila** **glede sočasne uporabe**
CYP3A4]	HIV in da lahko presnovo vorikonazola zavirajo zaviralci proteaze HIV.	kot tudi prilagoditev odmerka.
drugi nenukleozidni zaviralci reverznih transkriptaz (NNRTI - *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*) (npr. delavirdin, nevirapin)* *[substratiCYP3A4, zaviralci ali induktorji CYP450]*	Ni bilo kliničnih raziskav. Študije *in vitro* kažejo, da lahko NNRTI-ji zavrejo presnovo vorikonazola in da lahko vorikonazol zavre presnovo NNRTI-jev. Izsledki učinkov efavirenza na vorikonazol kažejo, da na presnovo vorikonazola inducirajo NNRTI-ji.	Morda bo potreben natančen nadzor pojavljanja toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti kot tudi prilagoditev odmerka.
cimetidin (400 mg BID) *[nespecifičen zaviralec CYP450 in zvišuje pH v želodcu]*	vorikonazol C_{max} ↑ 18 % vorikonazol AUCτ ↑ 23 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
digoksin (0,25 mg QD) *[substrat P-gp]*	digoksin C_{max} ↔ digoksin AUCτ ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
indinavir (800 mg TID) *[zaviralec CYP3A4 in substrat]*	indinavir C_{max} ↔ indinavir AUCτ ↔ vorikonazol C_{max} ↔ vorikonazol AUCτ ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
makrolidni antibiotiki eritromicin (1 g BID) *[zaviralec CYP3A4]* azitromicin (500 mg QD)	 vorikonazol C_{max} in AUCτ ↔ vorikonazol C_{max} in AUCτ ↔ Učinek vorikonazola na eritromicin ali azitromicin ni znan.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
mikofenolna kislina (1 g enkratni odmerek) *[substrat UDP-glukuronil-transferaze]*	mikofenolna kislina C_{max} ↔ mikofenolna kislina AUC_t ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
prednizolon (enkratni odmerek 60 mg) *[substrat CYP3A4]*	prednizolon C_{max} ↑ 11 % prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravilo ***[Mehanizem interakcije]***	**Interakcija** **Spremembe geometrične srednje vrednosti (%)**	**Priporočila glede sočasne uporabe**
ranitidin (150 mg BID) *[zviša pH v želodcu]*	vorikonazol C_{max} in AUCτ ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
O uporabi zdravila Vorikonazol Sandoz pri nosečnicah ni na voljo dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Vorikonazol Sandoz se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če koristi za mater upravičujejo možno tveganje 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. Ob začetku zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Sandoz, je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost
Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost pri samcih in samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vorikonazol ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Lahko povzroči prehodne in reverzibilne spremembe vida, vključno z zamegljenim vidom, spremenjenim/okrepljenim vidnim zaznavanjem in/ali fotofobijo. Bolniki se morajo pri takšnih simptomih izogibati opravljanju potencialno nevarnih opravil, kot sta vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
Varnostni profil vorikonazola pri odraslih temelji na integrirani varnostni podatkovni bazi več kot 2.000 oseb (vključno s 1.603 odraslimi bolniki v terapevtskih preskušanjih) in dodatnih 270 odraslih v študijah profilakse. To predstavlja heterogeno populacijo, ki zajema bolnike s hematološkimi malignomi, z virusom HIV okužene bolnike s kandidozo požiralnika in

refraktarnimi glivičnimi okužbami, ne-nevtropenične bolnike s kandidemijo ali aspergilozo ter zdrave prostovoljce.
Najpogosteje poročani neželeni učinki, opisani pri bolnikih, ki so prejemali vorikonazol, so bili okvare vida, pireksija, izpuščaj, bruhanje, navzeja, driska, glavobol, periferni edem, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije, dihalna stiska in abdominalne bolečine.

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..

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: 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), zelo redki (< 1/10.000), ni znana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, opisani pri posameznikih, ki so prejemali vorikonazol

Organski sistem	**Neželeni učinki zdravila**
Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	sinuzitis
občasni	psevdomembranski kolitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti	agranulocitoza[1], pancitopenija, levkopenija, trombocitopenija[2], anemija
občasni	odpoved kostnega mozga, limfadenopatija, eozinofilija
redki	diseminirana intravaskularna koagulacija
Bolezni imunskega sistema	
občasni	preobčutljivost
redki	anafilaktoidna reakcija
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
neznana pogostnost	ploščatocelični karcinom*
Bolezni endokrinega sistema	
občasni	oslabljeno delovanje nadledvične žleze,

Organski sistem	Neželeni učinki zdravila
	hipotiroidizem
redki	hipertiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	periferni edem
pogosti	hipoglikemija, hipokaliemija, hiponatriemija*
Psihiatrične motnje	
pogosti	depresija, halucinacije, anksioznost, nespečnost, agitacija, stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol
pogosti	konvulzije, sinkopa, omotica, tremor, parestezija, somnolenca, hipertonija[3]
občasni	možganski edem, encefalopatija[4], ekstrapiramidne motnje[5], periferna nevropatija, ataksija, hipestezija, disgevzija
redki	hepatična encefalopatíja, Guillain-Barrejev sindrom, nistagmus
Očesne bolezni	
zelo pogosti	okvare vida[6]
pogosti	mrežnične krvavitve
občasni	edem papile vidnega živca[8], obolenje vidnega živca[7], okulogirna kriza, diplopija, skleritis, blefaritis
redki	optična atrofija, zamotnitev roženice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	hipakuza, vrtoglavica, tinitus
Srčne bolezni	
pogosti	supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija
občasni	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, podaljšanje intervala QT, supraventrikularna tahikardija
redki	*Torsades de pointes*, popolni atrioventrikularni blok, kračni blok, nodalni ritem

Organski sistem	Neželeni učinki zdravila
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija, flebitis
redki	tromboflebitis, limfangitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	dihalna stiska[9]
pogosti	akutni sindrom dihalne stiske, pljučni edem
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	abdominalna bolečina, navzea, bruhanje, driska
pogosti	heilitis, gingivitis, dispepsija, zaprtje
občasni	peritonitis, pankreatitis, otekel jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo pogosti	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
pogosti	zlatenica, holestatska zlatenica, hepatitis[10]
občasni	jetrna odpoved, hepatomegalija, holecistitis, holelitiaza
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	izpuščaj
pogosti	eksfoliativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni izpuščaj, pruritus, eritem
občasni	Stevens-Johnsonov sindrom, fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papulozni izpuščaj, makulozni izpuščaj, ekcem
redki	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, aktinična keratoza*, psevdoporfirija, multiformni eritem, psoriaza, medikamentni eksantem
neznana	kožni eritematozni lupus*, efelide*, lentigo*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečina v hrbtu
občasni	artritis
neznana	periostitis

Organski sistem	Neželeni učinki zdravila
Bolezni sečil	
pogosti	akutna odpoved ledvic, hematurija
občasni	nekroza ledvičnih tubulov, proteinurija, nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	pireksija
pogosti	bolečine v prsnem košu, edem obraza[11], astenija, mrzlica
občasni	reakcija na mestu infundiranja, gripi podobna bolezen
Preiskave	
pogosti	zvišanje ravni kreatinina v krvi
občasni	zvišanje ravni sečnine v krvi, zvišanje ravni holesterola v krvi

*neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja zdravila
[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
Okvare vida, povezane z zdravljenjem z vorikonazolom (vključno z zamegljenim vidom, fotofobijo, kloropsijo, kromatopsijo, barvno slepoto, cianopsijo, okvaro očesa, videnjem svetlobnih krogov (halo), nočno slepoto, oscilopsijo, fotopsijo, teihopsijo, zmanjšano ostrino vida, občutkom svetlosti pri gledanju, izpadom vidnega polja, delci v steklovini in ksantopsijo), so bile v kliničnih preskušanjih zelo pogoste.Te okvare vida so bile prehodne in popolnoma reverzibilne; večina jih spontano mine v 60 minutah in niso opazili nobenih klinično pomembnih dolgotrajnih učinkov na vid. Obstajajo dokazi, da se pri ponavljajočih se odmerkih vorikonazola, te okvare zmanjšajo. Praviloma so blage, redko povzročijo prekinitev zdravljenja in nimajo dolgoročnih posledic. Lahko so 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 resne že obstoječe bolezni in so sočasno prejemali več zdravil. Večina izpuščajev je bila blagih do zmerno izrazitih. Pri bolnikih so se med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Sandoz pojavile hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (občasni), toksično epidermalno nekrolizo (redki) in multiformnim eritemom (redki).

Če se pri bolniku pojavi izpuščaj, je treba bolnike skrbno spremljati in jemanje zdravila Vorikonazol Sandoz 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 jih dolgo zdravili z zdravilom Vorikonazol Sandoz, so poročali o pojavu ploščatoceličnega raka kože. Mehanizem ni bil ugotovljen (glejte poglavje 4.4).

Testi delovanja jeter
Celotna incidenca zvišanja ravni transaminaz na > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti [ZMN] (kar ni nujno pomenilo neželenega učinka) je bila pri preiskovancih, ki so prejemali vorikonazol za terapevtsko in profilaktično uporabo v kliničnem programu vorikonazola, 18,0 % (319/1.768) pri odraslih in 25,8 % (73/283) pri pediatričnih preiskovancih. Nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter so lahko povezani z večjimi koncentracijami v plazmi in/ali večjimi odmerki. Večina nenormalnih izvidov preiskav delovanja jeter je izginila med zdravljenjem brez prilagoditve odmerka ali pa po prilagoditvi odmerka, vključno s prekinitvijo zdravljenja. Vorikonazol je bil pri bolnikih z drugimi resnimi že obstoječimi boleznimi povezan s hudimi hepatotoksičnimi učinki. Mednje spadajo primeri zlatenice, hepatitisa in jetrne odpovedi s posledično smrtjo (glejte poglavje 4.4).

Reakcije, povezane z infundiranjem
Med infundiranjem intravenskih oblik vorikonazola zdravim preiskovancem so se pojavile reakcije anafilaktoidnega tipa, 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 % preskušancev v skupini, ki je prejemala itrakonazol. Zaradi jetrnih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, so zdravljenje trajno prekinili pri 50 preskušancih (21,4 %), ki so prejemali vorikonazol, in 18 preskušancih (7,1 %), ki so prejemali 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 v obdobju trženja zdravila kažejo, da je pri pediatrični populaciji pojavnost kožnih reakcij (posebej eritema) v primerjavi z odraslimi večja. Pri 22 bolnikih, mlajših od dveh let, ki so dobivali vorikonazol v programu sočutne uporabe, so poročali o naslednjih neželenih učinkih (za katere povezave z vorikonzolom ni bilo mogoče izključiti): fotosenzitivnostna 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so zabeležili 3 primere nenamernega prevelikega odmerjanja. Do vseh je prišlo pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 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 hemodializa lahko prispeva pri odstranjevanju vorikonazola in SBECD iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Način delovanja
Vorikonazol je antimikotik iz skupine triazolov. Primarni način delovanja vorikonazola je zavrtje 4 α-lanosterolske demetilacije, ki jo posreduje glivični citokrom P450 in je ključen korak v biosintezi glivičnega ergosterola. Kopičenje 14 α-metil sterolov korelira s posledično izgubo ergosterola v celični membrani glive in je lahko odgovorno za antimikotično delovanje vorikonazola. Dokazano je bilo, da je vorikonazol bolj selektiven za glivične encime citokroma P-450 kot za različne encimske sisteme citokroma P-450 pri sesalcih.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje
V 10 terapevtskih študijah je bila mediana povprečne koncentracije v plazmi pri posameznih preiskovancih 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 raziskavah niso ugotovili, v študijah profilakse pa te povezave niso raziskovali.

Farmakokinetične in farmakodinamične analize podatkov iz kliničnih preskušanj so odkrile pozitivno povezavo med koncentracijo vorikonazola v plazmi ter nenormalnimi vrednostmi izvidov preiskav delovanja jeter 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 vrstam rodu *Candida* (vključno s *C. krusei*, odporno proti flukonazolu, in odpornimi sevi *C. glabrata* in *C. albicans*) ter fungiciden učinek proti vsem testiranim vrstam rodu *Aspergillus*. Poleg tega deluje vorikonazol *in vitro* fungicidno proti pojavljajočim se glivičnim patogenom, vključno s takšnimi, kot sta *Scedosporium* in *Fusarium*, ki sta le omejeno občutljiva za obstoječa antimikotična zdravila.

Klinično učinkovitost, opredeljeno kot delni ali popolni odziv, so dokazali za *Aspergillus* spp., vključno z *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans,* za *Candida* spp., vključno z *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* in *C. tropicalis,* in omejenim številom *C. dubliniensis, C. inconspicua* in *C. guilliermondii, Scedosporium spp*., vključno s *S. apiospermum, S. prolificans* in *Fusarium spp*.

Druge zdravljene glivične okužbe (pogosto z delnim ali popolnim odzivom) vključujejo izolirane primere *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 z *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* in *Trichosporon* spp., vključno z okužbami s *T. beigelii*.

In vitro so opažali delovanje proti kliničnim izolatom *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *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 najpogosteje vpletene v povzročanje človeških okužb, so *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* in *C. krusei,* ki imajo vse navadno minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) manj kot 1 mg/l za vorikonazol.

Vendar pa *in vitro* dejavnost vorikonazola proti vrstam *Candida* ni enotna. Posebej za *C. glabrata* je MIC vorikonazola za izolate, ki so odporni proti flukonazolu, sorazmerno višja kot tista za izolate, ki so občutljivi na flukonazol. Zato je treba paziti, da se *Candido* identificira do ravni vrste. Če je na voljo testiranje občutljivosti za antimikotike, se lahko rezultati MIK interpretirajo s kriteriji mejnih vrednosti, ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Mejne vrednosti EUCAST

Vrste rodu Candida	**Mejna vrednost MIK (mg/l)**	
	≤S (občutljivi)	**>R (odporni)**

Candida albicans[1]	0,064	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida dubliniensis	0,064	0,25
Candida glabrata [2]	Nezadostni dokazi	
Candida krusei	Nezadostni dokazi	
Ostale Candida spp. [2]	Nezadostni dokazi	

[1] Sevi z vrednostmi MIK nad mejno vrednostjo občutljivosti (S/I) so redki ali pa o njih še niso poročali. Identifikacijo in preizkuse protiglivične občutljivosti na tovrstnih izolatih je treba ponoviti. Če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler dokazov o kliničnem odgovoru za potrjene izolate ni na voljo, je treba za MIK nad trenutnimi mejnimi vrednostmi navedenimi zgoraj, poročati kot odporni.
[2] Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrstami so se določale pretežno na podatkih PK/PD in so neodvisne od MIK distribucije določenih vrst. Uporabljajo se samo za organizme, ki nimajo specifičnih mejnih vrednosti.

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 študiji z 277 imunsko oslabelimi bolniki, zdravljenimi 12 tednov. Vorikonazol so dajali intravensko s polnilnim odmerkom 6 mg/kg vsakih 12 ur v prvih 24 urah, temu pa je sledil vzdrževalni odmerek 4 mg/kg vsakih 12 ur najmanj sedem dni. Zdravljenje so nato lahko nadaljevali s peroralno obliko v odmerku 200 mg vsakih 12 ur. Mediana trajanja zdravljenja z intravenskim vorikonazolom je bil 10 dni (razpon 2-85 dni). Po zdravljenju z intravenskim vorikonazolom je bila mediana peroralnega zdravljenja z vorikonazolom 76 dni (razpon 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-dnevna stopnja preživetja za vorikonazol je bila statistično pomembno večja kot pri primerjalnem zdravilu, klinično pomembna in statistično značilna prednost vorikonazola pa 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 preiskovancih z dejavniki tveganja za slabo prognozo, vključno z boleznijo presadka proti gostitelju in še posebej možganskimi okužbami (ki so običajno povezane s skoraj 100-odstotno 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 bila v primarnem zdravljenju kandidemije dokazana v odprti primerjalni študiji. Študija je zajela 370 nenevtropeničnih bolnikov (starejših od 12 let) s potrjeno kandidemijo; 248 teh bolnikov je prejemalo vorikonazol. Devet preiskovancev v skupini z vorikonazolom in pet v skupini preiskovancev, ki so se zdravili najprej z amfotericinom B nato pa s flukonazolom, je imelo tudi mikološko dokazano okužbo v globokem tkivu. Iz študije so bili izključeni bolniki z odpovedjo ledvic. Mediana trajanja zdravljenja je bila v obeh terapevtskih krakih 15 dni. V primarni analizi je bil uspešen odziv (kot ga je ocenil Odbor za pregled podatkov – *Data Review Comittee)*, slepljen za proučevano zdravilo, opredeljen kot izginotje/izboljšanje vseh kliničnih znakov in simptomov okužbe ter odstranitev Candide iz krvi in okuženih mest v globokih tkivih 12 tednov po zaključku zdravljenja (EOT - *end of therapy*). Bolniki, ki niso imeli opravljene ocene 12 tednov po zaključku zdravljenja, so bili obravnavani kot neuspeh. V tej analizi so uspešen odziv ugotovili pri 41 % bolnikov v obeh terapevtskih krakih.

V sekundarni analizi, v kateri so uporabljali oceno Odbora za pregled podatkov na najpoznejši ocenljivi časovni točki (EOT ali 2, 6 ali 12 tednov po zaključku zdravljenja), je bil delež uspešnega odziva z vorikonazolom 65 %, s shemo amfotericin B, ki mu sledi flukonazol pa 71 %. Raziskovalčevo oceno uspešnega izida na vsaki od teh časovnih točk prikazuje naslednja preglednica.

Časovna točka	*Vorikonazol (n = 248)*	*Amfotericin B → flukonazol (N=122)*
EOT	*178 (72 %)*	*88 (72 %)*
2 tedna po EOT	*125 (50 %)*	*62 (51 %)*
6 tednov po EOT	*104 (42 %)*	*55 (45 %)*
12 tednov po EOT	*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 proti flukonazolu, so uspešen odziv ugotovili pri 3/3 okužbah s *C. krusei* (popolni odzivi) in 6/8 okužbah s *C. glabrata* (5 popolnih, 1 delen 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; dva od njih sta doživela uspešen izid.

Večina bolnikov, ki so se zdravili z vorikonazolom zaradi omenjenih redkih okužb, ni prenašala prejšnjega antimikotičnega zdravljenja ali je bila proti njemu 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. Modificirana skupina bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (MITT - *modified intent-to-treat*), 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 prejemalo 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 zdravilom	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	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

zdravila				

* 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 enakovrednost.
*** 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 enakovrednost.
*** 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 dalj 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, dokazano ali verjetno invazivno aspergilozo (IA), od katerih je 14 bolnikov imelo dokazano 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 proučevale interval QTc
Izvedena je bila s placebom kontrolirana, randomizirana, navzkrižna študija z enkratnim odmerkom pri zdravih prostovoljcih, ki je ocenjevala vpliv treh peroralnih odmerkov vorikonazola in ketokonazola na interval QTc. Placebu prirejeno povprečno največje podaljšanje intervala 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 preiskovancev v vseh skupinah ni prišlo do podaljšanja intervala QTc za ≥ 60 milisekund od izhodišča. Pri nobenem izmed preiskovancev interval ni presegel potencialno klinično pomembnega praga 500 milisekund.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične značilnosti
Farmakokinetika vorikonazola je bila opredeljena pri zdravih osebah, posebnih populacijah in bolnikih. Med peroralnim dajanjem 200 mg ali 300 mg dvakrat dnevno 14 dni bolnikom s tveganjem za aspergilozo (v glavnem bolnikom z malignimi novotvorbami limfatičnega ali hematopoetskega tkiva), so se opažene farmakokinetične značilnosti, hitra in konstantna absorpcija, kopičenje in nelinearna farmakokinetika, ujemale s tistimi, opaženimi pri zdravih osebah.

Farmakokinetika vorikonazola je zaradi saturacije njegove presnove nelinearna. 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 (AUCτ). S peroralnim vzdrževalnim odmerkom 200 mg (ali 100 mg za bolnike z manj kot 40 kg) se doseže izpostavljenost vorikonazolu, ki je podobna 3

mg/kg IV. S peroralnim vzdrževalnim odmerkom 300 mg (ali 150 mg za bolnike z manj kot 40 kg) se doseže izpostavljenost vorikonazolu, ki je podobna 4 mg/kg IV. Če se uporabi priporočeno intravensko ali peroralno polnilno odmerjanje, se v prvih 24 urah odmerjanja doseže plazemska koncentracija, ki je blizu stanja dinamičnega ravnovesja. Brez polnilnega odmerka se med večkratnim odmerjanjem dvakrat na dan pojavi kopičenje; pri večini oseb 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 odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost vorikonazola po peroralni uporabi je ocenjena na 96 %. Če se večkratni odmerki vorikonazola uporabljajo z zelo mastnimi obroki, se C_{max} zmanjša za 34 % in AUCτ za 24 %. Spremembe pH v želodcu ne vplivajo na absorpcijo vorikonazola.

Porazdelitev
Ocenjeni porazdelitveni volumen vorikonazola v stanju dinamičnega ravnovesja je 4,6 l/kg, kar nakazuje obsežno porazdelitev v tkiva. Ocenjena vezava na plazemske beljakovine 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 z izoencimi jetrnega citokroma P450, CYP2C19, CYP2C9 in CYP3A4.

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 slabšo presnovo. Med belci in črnci je prevalenca oseb s slabo presnovo 3–5 %. Študije pri zdravih belskih in japonskih preiskovancih so pokazale, da je izpostavljenost vorikonazolu (AUCτ) pri osebah s slabo presnovo v povprečju 4-krat večja kot pri primerljivih homozigotnih osebah z dobro presnovo. Pri heterozigotnih osebah z dobro presnovo je izpostavljenost vorikonazolu v povprečju 2-krat večja kot pri homozigotnih osebah z dobro presnovo.

Glavni presnovek vorikonazola je N-oksid, ki obsega 72% radioaktivno označenih presnovkov, ki krožijo v plazmi. Ta presnovek deluje minimalno antimikotično in ne prispeva k celotni učinkovitosti vorikonazola.

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

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 omogoča predvidevanja glede 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, AUCτ pa 113 % višja kot pri zdravih mladih moških (18– 45 let). V isti študiji niso ugotovili pomembnih razlik C_{max} in AUCτ 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, AUCτ 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 AUCτ.

V terapevtskih študijah odmerjanja niso prilagajali glede na starost. Opazili so povezavo med plazemskimi koncentracijamiin 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 farmakokinetične analize populacije, zbranih pri 112 imunsko oslabljenih pediatričnih bolnikih, starih od 2 do <12 let, in 26 imunsko oslabljenih mladostnikih, starih od 12 do < 17 let. V 3 pediatričnih študijah farmakokinetike so ocenjevali več intravenskih odmerkov po 3, 4, 6, 7 in 8 mg/kg dvakrat dnevno in večkratnih peroralnih odmerkov (s praškom za peroralno suspenzijo) po 4 mg/kg, 6 mg/kg in 200 mg dvakrat dnevno. V eni študiji farmakokinetike pri mladostnikih so ocenjevali intravenske polnilne odmerke 6 mg/kg IV dvakrat dnevno na dan 1, ki so jim sledili 4 mg/kg intravenski odmerki dvakrat dnevno in 300 mg peroralno s tabletami dvakrat dnevno. Med preiskovanci pri pediatričnih bolnikih so v primerjavi z odraslimi opazili večjo variabilnost.

Primerjava farmakokinetičnih podatkov pediatrične in odrasle populacije kaže, da je napovedana skupna izpostavljenost (AUCτ) pri otrocih po 9 mg/kg intravenskem polnilnem odmerku primerljiva s tisto pri odraslih po uporabi 6 mg/kg intravenskega polnilnega odmerka.

Pričakovane skupne izpostavljenosti pri otrocih po intravenskih vzdrževalnih odmerkih 4 in 8 mg/kg dvakrat dnevno so bile primerljive s tistimi pri odraslih po 3 in 4 mg/kg IV dvakrat dnevno. Pričakovana skupna izpostavljenost pri otrocih po peroralnem vzdrževalnem odmerku 9 mg/kg (največ 350 mg) dvakrat dnevno je bila primerljiva s tisto pri odraslih po 200 mg peroralnem odmerku dvakrat dnevno. Intravenski odmerek 8 mg/kg povzroči približno 2-krat večjo izpostavljenost vorikonazolu, kot pri peroralnem odmerku 9 mg/kg.

Večji intravenski vzdrževalni odmerek pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odmerkom pri odraslih je posledica večje kapacitete izločanja pri pediatričnih bolnikih, zaradi večjega razmerja med maso jeter in telesno maso. Biološka uporabnost po peroralni uporabi pa je lahko omejena pri pediatričnih bolnikih, z malabsorpcijo in zelo majhno telesno maso glede na starost. V takšnem primeru je priporočena intravenska uporaba vorikonazola.

Izpostavljenosti vorikonazolu pri večini mladostnikov so bile primerljive s tistimi pri odraslih, ki so prejemali odmerke po istem režimu. Vendar pa so manjšo izpostavljenost vorikonazolu v primerjavi z odraslimi opazili pri nekaterih mladih mladostnikih z manjšo telesno maso. Verjetno je, da je presnova vorikonazola pri teh preiskovancih bolj podobna presnovi pri otrocih kot pri mladostnikih/odraslih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize morajo mladostniki starosti 12 do 14 let, s telesno maso manjšo od 50 kg, dobivati odmerke za otroke (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara
Pri bolnikih z zmerno do hudo okvarjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v serumu > 2,5 mg/dl) se pojavi kopičenje intravenskega vehikla SBECD. Glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Jetrna okvara
Po enkratnem peroralnem odmerku (200 mg) je bila AUC pri osebah 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 AUCτ pri preiskovancih z zmerno cirozo jeter (Child-Pugh B), ki so dobivali vzdrževalni odmerek 100 mg dvakrat na dan, podobna kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter, ki so dobivali 200 mg dvakrat na dan. Za bolnike s hudo cirozo jeter (Child-Pugh C) farmakokinetičnih podatkov ni na voljo. 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 jo pri ljudeh dosežemo s terapevtskimi odmerki, enako kot pri drugih antimikotikih. Pri podganah, miših in psih je vorikonazol povzročil tudi minimalne spremembe nadledvičnih žlez. Običajne študije farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V reprodukcijskih študijah so dokazali, da je vorikonazol ob sistemski izpostavljenosti, kakršna se pri ljudeh doseže s terapevtskimi odmerki, pri podganah teratogen in pri zajcih embriotoksičen. V študijah pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je vorikonazol ob izpostavljenosti, manjši, kot se pri ljudeh doseže s terapevtskimi odmerki, podaljšal gestacijo in skotitev ter povzročil distocijo s posledično maternalno umrljivostjo in zmanjšanim perinatalnim preživetjem mladičev. Učinki na porod se verjetno posredujejo z za živalsko vrsto specifični mehanizmi, ki obsegajo zmanjšanje koncentracije estradiola in se skladajo z mehanizmi, ugotovljenimi pri drugih azolni antimikotikih. Uporaba vorikonazola pri izpostavljenostih, podobnih tistim, ki so pri človeku dosežene s terapevtskimi odmerki, ni povzročila okvare plodnosti samcev ali samic podgan.

Predklinični podatki o intravenskem vehiklu SBECD so pokazali, da sta v študijah toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki glavna učinka vakuolizacija epitelija v sečilih in aktiviranje makrofagov v jetrih in pljučih. Ker je bil test maksimizacijski test pri morskih prašičkih (GPMT - *guinea pig maximisation test*) pozitiven, se mora predpisovalec zavedati preobčutljivostnega potenciala intravenske oblike. Standardne študije genotoksičnosti in reprodukcijske študije s pomožno snovjo SBECD ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij karcinogenosti SBECD ni bilo. Dokazano je, da je nečistoča v SBECD alkilirajoča mutagena snov, karcinogena za glodalce. To nečistočo je treba obravnavati kot snov s karcinogenim potencialom za ljudi. Glede na te podatke zdravljenje z intravenskim pripravkom ne sme trajati več kot 6 mesecev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev sulfobutilbetaciklodekstrin (SBECD)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Vorikonazol Sandoz se ne sme infundirati v isto infuzijsko linijo ali kanilo sočasno z drugimi intravenskimi zdravili. Ko je infundiranje zdravila Vorikonazol Sandoz končano, se linija lahko uporabi za dajanje drugih intravenskih zdravil.

Krvni pripravki in kratkotrajne infuzije koncentriranih raztopin elektrolitov: Motnje elektrolitov, kot so hipokaliemija, hipomagneziemija in hipokalciemija, morajo biti uravnane pred začetkom zdravljenja z vorikonazolom (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Zdravila Vorikonazol Sandoz se ne sme dajati sočasno z nobenim krvnim pripravkom ali s katerokoli kratkotrajno infuzijo koncentriranih raztopin elektrolitov, tudi če ti infundiranji potekata po dveh ločenih linijah.

Popolna parenteralna prehrana: Pri predpisanem zdravilu Vorikonazol Sandoz ni potrebno prekiniti dajanja popolne parenteralne prehrane (TPN – *total parenteral nutrition)*, vendar mora biti le-ta infundirana skozi ločeno linijo. Pri infundiranju skozi večlumenski kateter je treba pri dajanju TPN uporabiti drugo odprtino kot za zdravilo Vorikonazol Sandoz. Zdravila Vorikonazol

Sandoz ne smemo redčiti z infuzijo 4,2 % natrijevega hidrogenkarbonata. Združljivost z drugimi koncentracijami ni znana.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti
2 leti

Po rekonstituciji raztopine:
Kemična in fizikalna obstojnost rekonstituirane raztopine med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 2°C do 8 °C.

Po razredčenju raztopine za infundiranje:
Kemična in fizikalna obstojnost razredčenih raztopin za infundiranje je bila dokazana za 3 ure pri temperaturi 20°C do 30 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo po rekonstituciji uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2°C do 8 °C (v hladilniku), razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in *za razredčeno raztopino* zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina
1 x 25 ml brezbarvna steklena viala, tipa I, z gumijastim liofilizacijskim zamaškom in zapečatena z aluminijasto zaporko(»flip-off« zaporka) s plastičnim diskom.

5 x 25 ml brezbarvna steklena viala, tipa I, zaprta z gumijastim liofilizacijskim zamaškom in zapečatena z aluminijasto zaporko (»flip-off« zaporka) s plastičnim diskom.

10 x 25 ml brezbarvna steklena viala, tipa I, zaprta z gumijastim liofilizacijskim zamaškom in zapečatena z aluminijasto zaporko (»flip-off« zaporka) s plastičnim diskom.

Velikost pakiranja:
1, 5 in 10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Prašek morate najprej rekonstituirati z 19 ml vode za injekcije ali 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za infundiranje, da dobite 20 ml volumen prozornega koncentrata za ekstrakcijo, ki vsebuje 10 mg/ml vorikonazola. Priporočeno je, da uporabljate standardno 20 ml (neavtomatsko) brizgo, da zagotovite odmerjanje natančne količine (19,0 ml) vode za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Vialo zavrzite, če vakuum ne potegne topila v vialo. Vialo stresajte, dokler ves prašek ni raztopljen.
To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo, neporabljeno raztopino pa morate zavreči. Uporabljajte samo bistre raztopine brez delcev.

Za dajanje dodajte zahtevano prostornino rekonstruiranega koncentrata priporočeni združljivi raztopini za infundiranje, (navedeno spodaj), da dobite končno raztopino vorikonazola, ki vsebuje 0,5–5 mg/ml.

Volumni potrebni za 10 mg/ml koncentrat vorikonazola

Telesna masa (kg)	**Volumen koncentrata vorikonazola (10 mg/ml) 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	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Rekonstituirano raztopino lahko razredčite z:
9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje

sestavljeno raztopino natrijevega laktata za intravensko infundiranje (Hartmanovo raztopino za intravensko infundiranje)
5 % raztopino glukoze in Ringerjevim laktatom za intravensko infundiranje
5 % raztopino glukoze in 0,45 % raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje
5 % raztopino glukoze za intravensko infundiranje
5 % raztopino glukoze v 20 mEq raztopini kalijevega klorida za intravensko infundiranje
0,45 % raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje
5 % raztopino glukoze in 0,9 % raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje

Kompatibilnost vorikonazola z raztopinami za redčenje, ki niso navedene zgoraj ali navedene v poglavju 6.2, ni znana.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

H/14/01660/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.08.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 11. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.09.2018