

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Vorikonazol Accordpharma 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 potrebno nadaljnje redčenje.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje  
bel ali skoraj bel liofiliziran prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vorikonazol Accordpharma je širokospektralni triazolni 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.

Zdravilo Vorikonazol Accordpharma je namenjeno predvsem uporabi pri bolnikih z napredujočimi, potencialno smrtno nevarnimi okužbami.

Profilaksa invazivnih glivičnih okužb pri prejemnikih homolognih presadkov krvotvornih matičnih celic (HSCT – *Haematopoietic Stem Cell Transplant*), pri katerih obstaja veliko tveganje.

### 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).

Priporočljivo je, da se zdravilo Vorikonazol Accordpharma aplicira s hitrostjo največ 3 mg/kg na uro v obdobju 1 do 3 ur.

Na voljo so morda tudi druge jakosti in farmacevtske oblike zdravila, ki vsebuje vorikonazol.

## Zdravljenje

### *Odrasli*

Zdravljenje je treba začeti z navedenim polnilnim odmerjanjem intravenskega ali peroralnega zdravila, ki vsebuje vorikonazol, 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	
		bolniki s telesno maso 40 kg in več*	bolniki s telesno maso manj kot 40 kg*
<b>polnilni odmerek (prvih 24 ur)</b>	6 mg/kg vsakih 12 ur	400 mg vsakih 12 ur	200 mg vsakih 12 ur
<b>vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)</b>	4 mg/kg dvakrat na dan	200 mg dvakrat na dan	100 mg dvakrat na dan

\* 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). Kliničnih podatkov, ki bi zagotavljali varnost pri intravenski uporabi vehikla hidroksipropilbetadeksa pri dolgotrajnem zdravljenju, je malo (glejte poglavje 5.2).

### *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 nizko telesno maso (12 do 14 let in < 50 kg)*

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

Priporočeni režim odmerjanja je:

	intravensko	peroralno
<b>Polnilni odmerek (prvih 24 ur)</b>	9 mg/kg vsakih 12 ur	ni priporočljivo
<b>Vzdrževalni odmerek (po prvih 24 urah)</b>	8 mg/kg dvakrat na dan	9 mg/kg dvakrat na dan (največji odmerek 350 mg dvakrat na dan)

Opomba: Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri 112 imunsko oslabeledih pediatričnih bolnikih, 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  $\geq 50$  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 nizko 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 razvoj invazivne glivične okužbe (IGO), ki se kaže kot nevtropenija ali imunosupresija. V primeru neprekinjene imunosupresije ali reakcije presadka proti gostitelju (GVHD - *Graft versus Host Disease*) se lahko nadaljuje do 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). Kliničnih podatkov, ki bi zagotavljali varnost pri intravenski uporabi vehikla hidroksipropilbetadeksa pri dolgotrajnem zdravljenju, je malo (glejte poglavje 5.2).

#### 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 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 disfunkcijo ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) se pojavi kopičenje intravenskega vehikla hidroksipropilbetadeksa. 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 spremljati raven kreatinina v serumu; če se zviša, je treba razmisliti o prehodu na peroralno zdravljenje z vorikonazolom (glejte poglavje 5.2). Uporaba pri bolnikih, ki niso na hemodializi, ni priporočljiva.

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

Intravenski vehikel hidroksipropilbetadeks se hemodializira z očistkom  $37,5 \pm 24$  ml/min.

### Jetrna 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 je malo podatkov 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 vrednosti parametrov testov jetrne funkcije in kliničnimi znaki poškodbe jeter, kot je na primer ikterus, zato ga smemo pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabiti le, če korist odtehta možno tveganje. Bolnike s hudo jetrno okvaro je treba skrbno spremljati glede morebitnega pojava 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.

Kliničnih podatkov, ki bi zagotavljali varnost intravenske uporabe vehikla hidroksipropilbetadeksa pri pediatrični populaciji, je malo.

### Način uporabe

Zdravilo Vorikonazol Accordpharma 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 učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s substrati CYP3A4, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimizidom, kinidinom ali ivabradinom, ker lahko povečana koncentracija teh zdravil v plazmi povzroči podaljšanje QTc in v redkih primerih nastanek *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom in šentjanževko, ker je za ta zdravila verjetno, da pomembno zmanjšajo koncentracije vorikonazola v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirenza v količini 400 mg enkrat na dan ali več je kontraindicirana, ker efavirenz pri takšnih odmerkih pomembno zmanjša plazemsko

koncentracijo vorikonazola pri zdravih preskušancih. Vorikonazol tudi pomembno zveča plazemsko koncentracijo efavirenza (glejte poglavje 4.5, za manjše odmerke glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z velikimi odmerki ritonavirja (400 mg in več, dvakrat na dan), ker ritonavir pri takšnih odmerkih pomembno zmanjša plazemsko koncentracijo vorikonazola pri zdravih preskušancih (glejte poglavje 4.5, za manjše odmerke glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z alkaloidi ergot (ergotamin, dihidroergotamin), ki so substrati CYP3A4, ker lahko povečana koncentracija teh zdravil v plazmi povzroči ergotizem (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s sirolimusom, ker je verjetno, da vorikonazol pomembno poveča koncentracijo sirolimusa v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola z naloksegolom, substratom CYP3A4, saj lahko povečane plazemske koncentracije naloksegola povzročijo simptome odtegnitve od opioidov (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola s tolvaptanom, saj lahko močni zaviralci CYP3A4, kot je vorikonazol, pomembno povečajo plazemske koncentracije tolvaptana (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola z lurasidonom, saj lahko znatno povečanje izpostavljenosti lurasidonu povzroči resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z venetoklaksom ob uvedbi in med titracijo odmerka venetoklaksa, saj bo vorikonazol verjetno pomembno povečal koncentracijo venetoklaksa v plazmi in povečal tveganje sindroma tumorske lize (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Preobčutljivost

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

##### Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z intravensko farmacevtsko obliko ne sme trajati dlje kot 6 mesecev (glejte poglavje 5.3).

##### Srce in ožilje

Vorikonazol je bil povezan s podaljšanjem intervala QTc. Pri bolnikih, ki so jemali vorikonazol (in imeli dejavnike tveganja, kot so predhodno prejetje kemoterapije s kardiotsičnim učinkom, kardiomiopatija, hipokaliemija) sočasno z drugimi zdravili, za katera je možno, da so k temu prispevala, so bili opisani redki primeri *torsades de pointes*. Vorikonazol je treba pazljivo dajati bolnikom s potencialno proaritmijnimi 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 do 4-kratnega običajnega dnevnega odmerka, na interval QTc. Pri nobenem od preskušancev ni prišlo do podaljšanja intervala preko potencialno klinično pomembnih 500 milisekund (glejte poglavje 5.1).

##### Z infundiranjem povezane reakcije

Med uporabo vorikonazola v intravenski farmacevtski obliki so opažali z infundiranjem povezane reakcije, predvsem zardevanje in navzeo. Glede na izrazitost simptomov je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Hepatotoksičnost

V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z vorikonazolom ugotavljali primere hudih jetrnih reakcij (vključno s kliničnim hepatitisom, holestazo in fulminantno odpovedjo 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).

#### Spremljanje delovanja jeter

Bolnike, ki dobivajo zdravilo Vorikonazol Accordpharma, je treba skrbno spremljati zaradi možnega nastanka hepatotoksičnosti. Klinična obravnava mora obsegati laboratorijsko oceno delovanja jeter (zlasti AST in ALT) na začetku zdravljenja z zdravilom Vorikonazol Accordpharma 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 spremljanja 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 Accordpharma ukiniti, razen če medicinska ocena koristi in tveganj zdravljenja za bolnika upravičuje nadaljnjo uporabo.

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

#### Resni dermatološki neželeni učinki

- Fototoksičnost

Poleg tega je bil vorikonazol povezan s fototoksičnostjo, vključno z reakcijami, kot so efelide, lentigo, aktinična keratoza in psevdoporfirija. Priporočljivo je, da se vsi bolniki, vključno z otroki, med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Accordpharma izogibajo izpostavljenosti neposredni sončni svetlobi in sledijo ukrepom, kot so zaščitna oblačila in krema z visokim zaščitnim faktorjem za zaščito pred soncem.

- Ploščatocelični karcinom kože (SCC – squamous cell carcinoma of the skin)

Pri bolnikih, med katerimi so nekateri v preteklosti poročali o fototoksičnih reakcijah, so poročali o ploščatoceličnemu karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma Bowenovo boleznijo). Če se fototoksične reakcije pojavijo, mora bolnika obravnavati več zdravnikov specialistov. Treba je razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vorikonazolom in uporabi drugih antimikotikov ter bolnika napotiti k dermatologu. Kadarkoli se zdravljenje z vorikonazolom nadaljuje kljub pojavu lezij, povezanih s fototoksičnostjo, 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 vorikonazolom ukiniti (glejte spodnje poglavje Dolgotrajno zdravljenje).

- Hudi kožni neželeni učinki

Pri uporabi vorikonazola so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR - Severe Cutaneous Adverse Reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakciji 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 vorikonazola ukiniti, če lezije napredujejo.

#### Neželeni učinki na nadledvični žlezi

Pri bolnikih, ki so prejeli azole, vključno z vorikonazolom, so poročali o reverzibilnih primerih adrenalne insuficience. Pri bolnikih, ki so prejeli azole sočasno s kortikosteroidi ali brez njih, so poročali o adrenalni insuficienci. Pri bolnikih, ki prejema azole brez kortikosteroidov, je adrenalna insuficienca povezana z neposrednim zaviranjem steroidogeneze, ki ga povzročajo azoli. Pri bolnikih, ki jemljejo kortikosteroide, lahko z vorikonazolom povezano zaviranje CYP3A4 njihove presnove povzroči čezmerne ravni kortikosteroidov in adrenalno supresijo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so vorikonazol prejeli sočasno s kortikosteroidi, so poročali tudi o Cushingovem sindromu s posledično adrenalno insuficienco ali brez nje.

Bolnike, ki se dolgotrajno zdravijo z vorikonazolom in kortikosteroidi (vključno z inhalacijskimi kortikosteroidi, npr. budezonidom, in intranazalnimi kortikosteroidi), je treba med zdravljenjem in ob prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom pozorno spremljati glede disfunkcije skorje nadledvične žleze (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolnikih pojavijo znaki in simptomi Cushingovega sindroma ali adrenalne insuficience, morajo takoj poiskati zdravniško pomoč.

#### 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).

Pri dolgotrajnem zdravljenju z vorikonazolom so poročali o ploščatoceličnem karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma Bowenovo boleznijo).

Pri bolnikih s presadkom so poročali o neinfektivnem periostitisu, ki ga spremlja zvišanje ravni fluorida in alkalne fosfataze. Če se bolniku pojavi bolečina v skeletu in rezultati radiološke preiskave nakazujejo na periostitis, je treba po obravnavi s strani več zdravnikov specialistov razmisliti o ukinitvi zdravljenja z vorikonazolom.

#### 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 sočasna stanja, ki lahko poslabšajo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8).

#### Spremljanje delovanja ledvic

Bolnike je treba spremljati, da bi odkrili morebiten pojav nenormalnega delovanja ledvic. Spremljanje mora vključevati laboratorijske preiskave, zlasti določanje vrednosti kreatinina v serumu.

#### Spremljanje 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 zdravilom Vorikonazol Accordpharma skrbno spremljati. V tej klinični situaciji se lahko razmisli o spremljanju vrednosti serumske amilaze ali lipaze.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatričnih preskušancih, mlajših 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 spremljati 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 SCC)

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 ukinitvi 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 ukinitvi zdravljenja z vorikonazolom in uporabi drugih antimikotikov.

#### Fenitoin (substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450)

Med sočasno uporabo fenitoina in vorikonazola je priporočljivo natančno spremljanje koncentracije fenitoina. Sočasni uporabi vorikonazola in fenitoina se je treba izogibati, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor in substrat CYP3A4)

Med sočasno uporabo vorikonazola in efavirenza je potrebno 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).

#### Glasdegib (substrat CYP3A4)

Pri sočasni uporabi vorikonazola se pričakuje povečanje plazemske koncentracije glasdegiba 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 z zaviralci tirozin-kinaze, ki se presnavljajo preko CYP3A4, se pričakuje povečanje plazemskih koncentracij tirozin-kinaze in tveganja za pojav neželenih učinkov. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralca tirozin-kinaze in natančno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.5).

#### Rifabutin (močan induktor CYP450)

Med sočasno uporabo rifabutina in vorikonazola je priporočljivo natančno spremljanje celotne krvne slike in morebitnega pojava neželenih učinkov na rifabutin (npr. uveitis). Sočasni uporabi vorikonazola in rifabutina se je treba izogibati, razen če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

#### Ritonavir (močan induktor CYP450; inhibitor in substrat CYP3A4)

Sočasni uporabi vorikonazola in manjših 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 priporočljiva, saj se pričakuje, da vorikonazol pomembno zveča 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 so se ravni metadona ob sočasni uporabi vorikonazola povečale, je priporočljivo pogosto spremljanje za morebitni pojav neželenih učinkov in toksičnosti povezanih z metadonom, vključno s podaljšanjem QTc. Morda bo treba zmanjšati odmerek metadona (glejte poglavje 4.5).

#### Kratkodelujoči opiat (substrati CYP3A4)

Med sočasno uporabo z vorikonazolom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po zgradbi podobni alfentanilu in se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. sufentanil) (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 potrebno pogosto spremljanje za morebiten pojav z opiatu povezanih neželenih učinkov (vključno z daljšim obdobjem respiratornega spremljanja).

#### Dolgodelujoči opiat (substrati CYP3A4)

Ob sočasni uporabi skupaj z vorikonazolom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodon). Lahko bo potrebno pogosto spremljanje glede morebitnega pojava z opiatu povezanih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

#### Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4)

Sočasno peroralno jemanje vorikonazola in flukonazola je imelo za posledico pomembno povečanje  $C_{max}$  in  $AUC_t$  vorikonazola pri zdravih preskušancih. Zmanjšane odmerka in/ali pogostnosti jemanj vorikonazola in flukonazola, ki bi preprečil pojav tega učinka, niso ugotovili. Če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom, je priporočljivo spremljanje zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom (glejte poglavje 4.5).

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **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, predvsem pri snoveh, ki se presnavljajo prek CYP3A4, saj je vorikonazol močan zaviralec CYP3A4, čeprav je povečanje vrednosti AUC odvisno od substrata (glejte spodnjo preglednico).

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

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QTc, je treba vorikonazol uporabljati previdno. Kadar obstaja tudi možnost, da bi vorikonazol zvečal plazemsko koncentracijo učinkovin, 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"). 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.  $AUC_t$ ,  $AUC_t$  oz.  $AUC_{0-\infty}$  predstavljajo površino pod krivuljo preko odmernega

intervala, površino pod krivuljo od časa nič do časa detekcije oz. 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 skrbno klinično in/ali biološko spremljanje; in nazadnje delovanja, ki nimajo pomembnih farmakokinetičnih interakcij, a bi lahko imela klinični pomen v tem terapevtskem področju.

<b>zdravilo</b> <i>[mehanizem interakcije]</i>	<b>interakcija;</b> <b>sprememba geometrične</b> <b>srednje vrednosti (%)</b>	<b>priporočila glede sočasne</b> <b>uporabe</b>
astemizol, cisaprid, pimoqid, kinidin, terfenadin in ivabradin <i>[substrati CYP3A4]</i>	Čeprav ni raziskano, lahko povečana koncentracija teh zdravil v plazmi povzroči podaljšanje QTc in v redkih primerih nastanek <i>torsades de pointes</i> .	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).
karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati (npr. fenobarbital, metilfenobarbital) <i>[močni induktorji CYP450]</i>	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da karbamazepin in dolgodelujoči barbiturati pomembno zmanjšajo koncentracijo vorikonazola v plazmi.	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).
efavirenz (zaviralec nenukleozidne reverzne transkriptaze) <i>[induktor CYP450; inhibitor in substrat CYP3A4]</i>  efavirenz 400 mg QD, sočasno uporabljan z 200 mg vorikonazola BID*  efavirenz 300 mg QD, sočasno uporabljan s 400 mg vorikonazola BID*	efavirenz $C_{max}$ ↑ 38 % efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 44 % vorikonazol $C_{max}$ ↓ 61 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 77 %  V primerjavi s 600 mg efavirensa QD: efavirenz $C_{max}$ ↔ efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 17 %  V primerjavi z 200 mg vorikonazola BID: vorikonazol $C_{max}$ ↑ 23 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 7 %	Uporaba standardnih odmerkov vorikonazola z odmerki efavirensa v velikosti 400 mg QD ali več je <b>kontraindicirana</b> (glejte poglavje 4.3).  Vorikonazol lahko uporabljamo sočasno z efavirensom, če vzdrževalni odmerek vorikonazola zvečamo na 400 mg BID in odmerek efavirensa zmanjšamo na 300 mg QD. Ko se zdravljenje z vorikonazolom konča, je treba obnoviti prejšnje odmerjanje efavirensa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
alkaloidi ergot (npr. ergotamin in dihidroergotamin) <i>[substrati CYP3A4]</i>	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča koncentracijo alkaloidov ergot v plazmi in povzroči ergotizem.	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).
lurasidon <i>[substrat CYP3A4]</i>	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol pomembno poveča koncentracijo lurasidona v plazmi.	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).

naloksegol [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol pomembno poveča koncentracijo naloksegola v plazmi.	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).
rifabutin [močan induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (sočasno uporabljan s 350 mg vorikonazola BID)*  300 mg QD (sočasno uporabljan s 400 mg vorikonazola BID)*	vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 69 % vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 78 %  V primerjavi z 200 mg vorikonazola BID: vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 4 % vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 32 %  rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 195% rifabutin AUC <sub>τ</sub> ↑ 331% V primerjavi z 200 mg vorikonazola BID: vorikonazol C <sub>max</sub> ↑ 104 % vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 87 %	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, lažjih od 40 kg) (glejte poglavje 4.2). Med sočasno uporabo rifabutina in vorikonazola je priporočljivo skrbno spremljati celotno krvno sliko in morebiten pojav neželenih učinkov na rifabutin (npr. uveitis).
rifampicin (600 mg QD) [močan induktor CYP450]	vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 93 % vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 96 %	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).
ritonavir (zaviralec proteaze) [močan induktor CYP450; inhibitor in substrat CYP3A4]  veliki odmerki (400 mg BID)  majhni odmerki (100 mg BID)*	ritonavir C <sub>max</sub> and AUC <sub>τ</sub> ↔ vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 66 % vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 82 %  ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25 % ritonavir AUC <sub>τ</sub> ↓ 13 % vorikonazol C <sub>max</sub> ↓ 24 % vorikonazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 39 %	Sočasna uporaba vorikonazola in večjih odmerkov ritonavirja (400 mg in več BID) je <b>kontraindicirana</b> (glejte poglavje 4.3).  Sočasni uporabi vorikonazola in manjših odmerkov ritonavirja (100 mg BID) se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja za bolnika opraviči uporabo vorikonazola.
šentjanževka [induktor CYP450; induktor P-gp] 300 mg TID (sočasno uporabljana z enkratnim 400 mg odmerkom vorikonazola)	V neodvisni, objavljeni študiji: vorikonazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59 %	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).
tolvaptan [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol pomembno poveča	<b>Kontraindicirano</b> (glejte poglavje 4.3).

	koncentracijo tolvaptana v plazmi.	
venetoklaks [substrat CYP3A]	Čeprav ni raziskano, bo vorikonazol verjetno pomembno povečal koncentracije venetoklaksa v plazmi.	Sočasna uporaba vorikonazola je <b>kontraindicirana</b> na začetku in med fazo titracije odmerka venetoklaksa (glejte poglavje 4.3). Med ustaljenim dnevnim odmerjanjem je potrebno zmanjšanje odmerka venetoklaksa, kot je navedeno v informacijah za predpisovanje; priporočljivo je pozorno spremljanje glede znakov toksičnosti.
flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4]	vorikonazol $C_{max}$ ↑ 57 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79 % flukonazol $C_{max}$ ND flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Zmanjšane odmerka in/ali pogostnosti jemanja vorikonazola in flukonazola, ki bi preprečil pojav tega učinka, niso ugotovili. Če se vorikonazol uporablja zaporedno za flukonazolom, je priporočljivo spremljanje glede morebitnega pojava neželenih učinkov, povezanih z vorikonazolom.
fenitoin [substrat CYP2C9 in močan induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (sočasno uporabljan s 400 mg vorikonazola BID)*	vorikonazol $C_{max}$ ↓ 49 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69 %  fenitoin $C_{max}$ ↑ 67 % fenitoin $AUC_{\tau}$ ↑ 81 %  V primerjavi z 200 mg vorikonazola BID: vorikonazol $C_{max}$ ↑ 34 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39 %	Sočasni uporabi vorikonazola in fenitoina se je treba izogniti, razen če korist odtehta tveganje. Priporočljivo je natančno spremljanje koncentracije fenitoina v plazmi.  Fenitoin se lahko uporablja sočasno z vorikonazolom, če se vzdrževalni odmerek vorikonazola poveča 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, lažjih od 40 kg) (glejte poglavje 4.2).
letermovir [induktor CYP2C9 in CYP2C19]	vorikonazol $C_{max}$ ↓ 39 % vorikonazol $AUC_{0-12}$ ↓ 44 % vorikonazol $C_{12}$ ↓ 51 %	Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi vorikonazola in letermovirja, bolnika spremljajte glede izgube učinkovitosti vorikonazola.
glasdegib [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča koncentracijo glasdegiba v plazmi in	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo redno

	poveča tveganje za podaljšanje intervala QTc.	spremljanje z EKG (glejte poglavje 4.4).
zaviralci tirozin-kinaze (npr. aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča plazemske koncentracije zaviralcev tirozin-kinaz, ki se presnavljajo preko CYP3A4.	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralca tirozin-kinaze (glejte poglavje 4.4).
antikoagulanti  varfarin (enkratni 30 mg odmerek, sočasno uporabljan s 300 mg vorikonazola BID) [substrat CYP2C9]  drugi peroralni kumarini (npr. fenprokumon in acenokumarol) [substrati CYP2C9 in CYP3A4]	Največje podaljšanje protrombinskega časa je bilo približno 2-kratno.  Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo kumarinov v plazmi in tako povzroči podaljšanje protrombinskega časa.	Priporočljivo je pozorno spremljanje protrombinskega časa ali izvajanje drugih primernih koagulacijskih testov ter ustrezno temu prilagoditi odmerjanje antikoagulantov.
ivakaftor [substrat CYP3A4]	Čeprav tega niso preučevali, bo vorikonazol verjetno povečal koncentracije ivakaftorja v plazmi, kar posledično poveča tveganje neželenih učinkov.	Priporočljivo je zmanjšanje odmerka ivakaftorja.
benzodiazepini [substrati CYP3A4]  midazolam (0,05 mg/kg enkratni i.v. odmerek)  midazolam (7,5 mg enkratni peroralni odmerek)  drugi benzodiazepini (npr. triazolam, alprazolam)	V neodvisni, objavljeni študiji: midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7-krat  V neodvisni, objavljeni študiji: midazolam $C_{max}$ ↑ 3,8-krat midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3-krat  Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo preko CYP3A4, in se tako podaljša sedativni učinek.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka benzodiazepinov.
imunosupresivi [substrati CYP3A4]  sirolimus (enkratni 2 mg odmerek)  everolimus	V neodvisni objavljeni študiji: sirolimus $C_{max}$ ↑ 6,6-krat sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11-krat	Sočasna uporaba vorikonazola in sirolimusa je <b>kontraindicirana</b> (glejte poglavje 4.3).

<p><i>[tudi substrat P-gP]</i></p> <p>ciklosporin (pri stabilnih prejemnikih presajene ledvice, ki prejemajo kronično terapijo s ciklosporinom)</p> <p>takrolimus (enkratni 0,1 mg/kg odmerek)</p>	<p>Čeprav ni raziskano, je verjetno da vorikonazol pomembno poveča koncentracijo everolimusa v plazmi.</p> <p>ciklosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13 % ciklosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70 %</p> <p>takrolimus <math>C_{max}</math> ↑ 117 % takrolimus <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 221 %</p>	<p>Sočasna uporaba everolimusa ni priporočljiva, saj se pričakuje, da vorikonazol pomembno zveča koncentracijo everolimusa (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo ciklosporin, vpelje vorikonazol, je odmerek ciklosporina priporočljivo prepoloviti in koncentracijo ciklosporina skrbno spremljati. Zvečane koncentracije ciklosporina so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu uporabe vorikonazola je treba koncentracijo ciklosporina natančno spremljati in njegov odmerek povečati, kot je potrebno.</u></p> <p>Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo takrolimus, vpelje vorikonazol, je odmerek takrolimusa priporočljivo zmanjšati na tretjino izvirnega odmerka, koncentracijo takrolimusa pa skrbno spremljati. Zvečane koncentracije takrolimusa so bile povezane z nefrotoksičnostjo. <u>Po koncu uporabe vorikonazola je treba koncentracijo takrolimusa natančno spremljati in njegov odmerek povečati, kot je potrebno.</u></p>
<p>dolgodelujoči opiat <i>[substrati CYP3A4]</i></p> <p>oksikodon (enkratni 10 mg odmerek)</p>	<p>V neodvisni objavljeni študiji: oksikodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7-krat oksikodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6-krat</p>	<p>Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka oksikodona in drugih dolgodelujočih opiatov, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. hidrokodon). Morda bo potrebno pogosto spremljanje glede pojavljanja z opiat</p>

		povezanih neželenih učinkov.
metadon (32–100 mg QD) [substrat CYP3A4]	R-metadon (aktivni) $C_{max} \uparrow 31 \%$ R-metadon (aktivni) $AUC_{\tau} \uparrow 47 \%$ S-metadon $C_{max} \uparrow 65 \%$ S-metadon $AUC_{\tau} \uparrow 103 \%$	Priporočljivo je pogosto spremljanje za pojav neželenih učinkov in toksičnosti, povezanih z metadonom, vključno s podaljšanjem QTc. Morda bo treba odmerek metadona zmanjšati.
nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) [substrati CYP2C9]  ibuprofen (enkratni 400 mg odmerek)  diklofenak (enkratni 50 mg odmerek)	S-ibuprofen $C_{max} \uparrow 20 \%$ S-ibuprofen $AUC_{0-\infty} \uparrow 100 \%$  diklofenak $C_{max} \uparrow 114 \%$ diklofenak $AUC_{0-\infty} \uparrow 78 \%$	Priporočljivo je pogosto spremljanje za pojav neželenih učinkov in toksičnosti NSAID. Morda bo treba odmerek NSAID zmanjšati.
omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; substrat CYP2C19 in CYP3A4]	omeprazol $C_{max} \uparrow 116 \%$ omeprazol $AUC_{\tau} \uparrow 280 \%$ vorikonazol $C_{max} \uparrow 15 \%$ vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 41 \%$  Vorikonazol lahko inhibira tudi presnovo drugih zaviralcev protonske črpalke, ki so substrati CYP2C19, zaradi česar se zveča njihova koncentracija v plazmi.	Prilagoditev odmerka vorikonazola ni priporočljiva.  Kadar se pri bolnikih, ki že dobivajo omeprazol v odmerku 40 mg ali več, vpelje vorikonazol, je odmerek omeprazola priporočljivo prepoloviti.
peroralni kontraceptivi* [substrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	etinilestradiol $C_{max} \uparrow 36 \%$ etinilestradiol $AUC_{\tau} \uparrow 61 \%$ noretisteron $C_{max} \uparrow 15 \%$ noretisteron $AUC_{\tau} \uparrow 53 \%$ vorikonazol $C_{max} \uparrow 14 \%$ vorikonazol $AUC_{\tau} \uparrow 46 \%$	Poleg spremljanja za morebitni pojav neželenih učinkov vorikonazola je priporočljivo tudi spremljanje za morebitni pojav neželenih učinkov peroralnih kontraceptivov.
kratkodelujoči opiat [substrati CYP3A4]  alfentanil (enkratni 20 µg/kg odmerek s sočasno danim naloksonom)  fentanil (enkratni 5 µg/kg odmerek)	V neodvisni objavljeni študiji: alfentanil $AUC_{0-\infty} \uparrow 6$ -krat  V neodvisni objavljeni študiji: fentanil $AUC_{0-\infty} \uparrow 1,34$ -krat	Treba je razmisliti o zmanjšanju odmerka alfentanila, fentanila in drugih kratkodelujočih opiatov, ki so po zgradbi podobni alfentanilu in se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. sufentanil). Priporočljivo je povečano in pogosto spremljanje glede pojavljanja depresije dihanja in drugih z opiat povezanih neželenih učinkov.
statini (npr. lovastatin) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni klinično raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča plazemsko koncentracijo statinov, ki se	Če se sočasni uporabi vorikonazola s statini, ki se presnavljajo preko CYP3A4, ni mogoče



	presnavljajo preko CYP3A4, in lahko tako povzroči rabdomiolizo.	izogniti, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka statinov.
sulfonilsečnine (npr. tolbutamid, glipizid, glibenklamid) [substrati CYP2C9]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča koncentracijo sulfonilsečnin v plazmi in tako povzroči hipoglikemijo.	Priporočljivo je natančno spremljanje ravni glukoze v krvi. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka sulfonilsečnin.
alkaloidi rožnatega zimzelena (npr. vinkristin in vinblastin) [substrati CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, je verjetno, da vorikonazol poveča koncentracijo alkaloidov rožnatega zimzelena v plazmi in povzroči nevrotoksične učinke.	Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka alkaloidov rožnatega zimzelena.
drugi zaviralci proteaze HIV (npr. sakvinavir, amprenavir in nelfinavir)* [substrati in inhibitorji CYP3A4]	Niso klinično preučili. Študije <i>in vitro</i> nakazujejo, da lahko vorikonazol inhibira presnovo zaviralcev proteaze HIV, lahko pa tudi zaviralci proteaze HIV inhibirajo presnovo vorikonazola.	Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava kakršnihkoli toksičnih učinkov zdravila in/ali nezadostne učinkovitosti zdravila. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.
drugi zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze (NNRTIs) (npr. delavirdin, nevirapin)* [substrati CYP3A4, inhibitorji ali induktorji CYP450]	Niso klinično preučili. Študije <i>in vitro</i> nakazujejo, da lahko NNRTIs inhibirajo presnovo vorikonazola, obenem pa lahko vorikonazol inhibira presnovo NNRTIs. Ugotovitve učinkov efavirenza na vorikonazol nakazujejo, da je metabolizem vorikonazola lahko induciran z NNRTI.	Bolnike je treba natančno spremljati glede pojava kakršnihkoli toksičnih učinkov zdravila in/ali nezadostne učinkovitosti zdravila. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.
tretinoin [substrat CYP3A4]	Čeprav ni raziskano, lahko vorikonazol poveča koncentracijo tretinoina v plazmi in poveča tveganje za neželene učinke (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Med zdravljenjem z vorikonazolom in po koncu zdravljenja z vorikonazolom je priporočljiva prilagoditev odmerka tretinoina.
cimetidin (400 mg BID) [nespecifičen inhibitor CYP450 in zvišuje pH v želodcu]	vorikonazol $C_{max}$ ↑ 18 % vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23 %	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
digoksin (0,25 mg QD) [substrat P-gp]	digoksin $C_{max}$ ↔ digoksin $AUC_{\tau}$ ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
indinavir (800 mg TID) [inhibitor in substrat CYP3A4]	indinavir $C_{max}$ ↔ indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ vorikonazol $C_{max}$ ↔ vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
makrolidni antibiotiki  eritromicin (1 g BID) [inhibitor CYP3A4]	vorikonazol $C_{max}$ in $AUC_{\tau}$ ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

azitromicin (500 mg QD)	vorikonazol $C_{max}$ in $AUC_t \leftrightarrow$  Učinek vorikonazola na eritromicin ali azitromicin ni znan.	
mikofenolna kislina (enkratni 1 g odmerek) <i>[substrat UDP-glukuroniltransferaze]</i>	mikofenolna kislina $C_{max} \leftrightarrow$ mikofenolna kislina $AUC_t \leftrightarrow$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Kortikosteroidi  prednizolon (enkratni 60 mg odmerek) <i>[substrat CYP3A4]</i>	prednizolon $C_{max} \uparrow 11 \%$ prednizolon $AUC_{0-\infty} \uparrow 34 \%$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.  Bolnike, ki se dolgotrajno zdravijo z vorikonazolom in kortikosteroidi (vključno z inhalacijskimi kortikosteroidi, npr. budezonidom, in intranazalnimi kortikosteroidi), je treba med zdravljenjem in ob prekinitvi zdravljenja z vorikonazolom pozorno spremljati glede disfunkcije skorje nadledvične žleze (glejte poglavje 4.5).
ranitidin (150 mg BID) <i>[zvišuje pH v želodcu]</i>	vorikonazol $C_{max}$ in $AUC_t \leftrightarrow$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
flukloksacilin <i>[induktor CYP450]</i>	Poročali so o bistveno znižanih koncentracijah vorikonazola v plazmi.	Če se sočasnemu dajanju vorikonazola v kombinaciji s flukloksacilinom ni mogoče izogniti, je treba spremljati morebitno izgubo učinkovitosti vorikonazola (npr. s terapevtskim spremljanjem koncentracij); morda bo treba povečati odmerek vorikonazola.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

O uporabi vorikonazola pri nosečnicah ni na voljo dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Vorikonazol Accordpharma se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če koristi za mater nedvoumno 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 Accordpharma, mora ženska prenehati z dojenjem.

#### Plodnost

Študija na živalih ni pokazala okvare plodnosti pri podganjih samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vorikonazol Accordpharma 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 med doživljanjem teh simptomov izogibati opravljanju potencialno nevarnih opravil, kot sta na primer 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 preskušancev (vključno s 1.603 odraslimi bolniki v terapevtskih preskušanjih) in dodatnih 270 odraslih v preskušanjih profilakse. Gre za heterogeno populacijo, ki zajema bolnike s hematološkimi malignomi, z virusom HIV okužene bolnike s kandidiazo požiralnika in refraktarnimi glivičnimi okužbami, nenevtropenične bolnike s kandidemijo ali aspergilozo ter zdrave prostovoljce.

Najpogosteje 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, iz združenih podatkov 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, o katerih so poročali pri preskušancih, ki so prejeli vorikonazol:

<b>organski sistem</b>	<b>zelo pogosti <math>\geq 1/10</math></b>	<b>pogosti <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>občasni <math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>redki <math>\geq 1/10.000</math> do <math>&lt; 1/1.000</math></b>	<b>neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</b>
infekcijske in parazitske bolezni		sinusitis	pseudomembranski kolitis		
benigne, maligne in					ploščatocelični karcinom*

neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)					(vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma Bowenovo boleznijo)
bolezni krvi in limfatičnega sistema		agranulocitoza <sup>1</sup> , pancitopenija, trombocitopenija <sup>2</sup> , levkopenija, anemija	odpoved kostnega mozga, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
bolezni imunskega sistema			preobčutljivost	anafilaktoidna reakcija	
bolezni endokrinega sistema			adrenalna insuficienca, hipotiroidizem	hipertiroidizem	
presnovne in prehranske motnje	periferni edem	hipoglikemija, hipokaliemija, hiponatriemija			
psihiatrične motnje		depresija, halucinacije, anksioznost, nespečnost, agitacija, stanje zmedenosti			
bolezni živčevja	glavobol	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertenzija <sup>3</sup> , parestezija, somnolenca, omotica	možganski edem, encefalopatija <sup>4</sup> , ekstrapiramidne motnje <sup>5</sup> , periferna nevropatija, ataksija, hipestezija, disgevzija	hepatična encefalopatija, Guillain-Barrejev sindrom, nistagmus	
očesne bolezni	okvare vida <sup>6</sup>	mrežnične krvavitve	obolenje vidnega živca <sup>7</sup> , edem papile vidnega živca <sup>8</sup> , 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	<i>torsades de pointes</i> , popolni atrioventrikularni blok,	

			tahikardija, podaljšanje intervala QT (vidno na EKG), supraventrikularna tahikardija	kračni blok, nodalni ritem	
žilne bolezni		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalne -ga prostora	dihalna stiska <sup>9</sup>	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	nenormal- ni izvidi testov jetrne funkcije	ikterus, holestatski ikterus, hepatitis <sup>10</sup>	jetrna odpoved, hepatomegalija, holecistitis, holelitiaza		
bolezni kože in podkožja	izpuščaj	eksfoliativni dermatitis, alopecija, makulopapuloz -ni izpuščaj, pruritus, eritem	Stevens- Johnsonov sindrom <sup>8</sup> , fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papulozni izpuščaj, makulozni izpuščaj, ekcem	toksična epidermalna nekroliza <sup>8</sup> , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) <sup>8</sup> , angioedem, aktinična keratoza*, pseudoporfiri -ja, multiformni eritem, psoriza, medikamen- tozni eksantem	kožni eritematozni lupus*, efelide*, lentigo*
bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu	artritis		periostitis*
bolezni sečil		akutna odpoved	ledvična tubulna nekroza,		

		ledvic, hematurija	proteinurija, nephritis		
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	bolečine v prsnem košu, edem obraza <sup>11</sup> , 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

<sup>1</sup> Vključuje febrilno nevtropenijo in nevtropenijo.

<sup>2</sup> Vključuje imunsko trombocitopenično purpuro.

<sup>3</sup> Vključuje rigidnost tilnika in tetanijo.

<sup>4</sup> Vključuje hipoksično-ishemično encefalopatijo in presnovno encefalopatijo.

<sup>5</sup> Vključuje akatizije in parkinsonizem.

<sup>6</sup> Glejte odstavek "Okvare vida" v poglavju 4.8.

<sup>7</sup> V obdobju trženja so poročali o dolgotrajnem optičnem nevritisu; glejte poglavje 4.4.

<sup>8</sup> Glejte poglavje 4.4.

<sup>9</sup> Vključuje dispnejo in dispnejo med naporom.

<sup>10</sup> Vključuje z zdravili povzročene poškodbe jeter, toksični hepatitis, hepatocelularne poškodbe in hepatotoksičnost.

<sup>11</sup> 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 kolobarjev (»halo«), nočno slepoto, oscilopsijo, fotopsijo, teihopsijo, zmanjšano ostrino vida, občutkom svetlosti pri gledanju, izpadom vidnega polja, delci v steklovini 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 nastajanja 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 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 Accordpharma ukiniti, če lezije napredujejo. Poročali so o fotosenzitivnostnih reakcijah, 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 ploščatoceličnemu karcinomu kože (vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože in situ oziroma Bowenovo boleznijo); mehanizma niso ugotovili (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, iz združene terapevtske in profilaktične uporabe 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 se je vrnila na normalno raven 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 vorikonazola v intravenski farmacevtski obliki 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 itraconazol 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 prejela itraconazol. 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 itraconazol.

#### *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 aminotransferaz 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 povezave z vorikonazolom 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 kateremkoli 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 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 hidroksipropilbetadeks se hemodializira z očistkom  $37,5 \pm 24$  ml/min. V primeru prevelikega odmerjanja lahko pri odstranjevanju presežkov vorikonazola in hidroksipropilbetadeksa iz telesa pomaga hemodializa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, triazol in derivati tetrazola  
oznaka ATC: J02AC03

#### Mehanizem delovanja

Vorikonazol je triazolni antimikotik. Glavni mehanizem delovanja vorikonazola je inhibicija demetilacije  $14\alpha$ -lanosterola, katero posreduje glivični citokrom P450 in ki je ključni korak v glivični biosintezi ergosterola. Kopičenje  $14\alpha$ -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.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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 v majhni meri 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. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ter *Trichosporon* spp., vključno z okužbami s *T. beigeli*.

*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 izolacijo 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 pa so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje temu ustrezno prilagoditi.

Vrste, ki so najpogosteje 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 antimikotična 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

Vrste <i>Candida</i> in <i>Aspergillus</i>	Mejna vrednost najnižje inhibitorne koncentracije (MIK) (mg/l)	
	≤ S (občutljivi)	> R (odporni)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	nezadostni dokazi (ND)	ND
<i>Candida krusei</i>	ND	ND
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	ND	ND

Mejne vrednosti za vrste <i>Candida</i> , ki niso povezane z vrsto <sup>3</sup>	ND	ND
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	ND <sup>5</sup>	ND <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	ND <sup>5</sup>	ND <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	ND <sup>5</sup>	ND <sup>5</sup>
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto <sup>6</sup>	ND	ND

<sup>1</sup> Sevi z vrednostmi MIK nad mejno vrednostjo občutljivosti/vmesno mejno vrednostjo (S/I) so redki, oziroma o njih še niso poročali. Preverjanja identifikacije in občutljivosti na antimikotik pri vsakem takem izolatu je treba ponoviti, če pa je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odzivu za potrjene izolate z vrednostjo MIK nad trenutno mejno vrednostjo odpornosti, je treba o njih poročati kot o odpornih. Pri okužbah, ki jih povzročajo spodaj navedene vrste, so poročali o 76-odstotnem kliničnem odzivu, če so bile vrednosti MIK manjše ali enake kot epidemiološke mejne vrednosti. Zato se populacije divjega tipa *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* in *C. tropicalis* obravnavajo kot občutljive.

<sup>2</sup> Epidemiološke mejne vrednosti (ECOFF) za te vrste so na splošno večje kot pri *C. albicans*.

<sup>3</sup> Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto, so se večinoma določile na osnovi podatkov FK/FD in niso odvisne od porazdelitve vrednosti MIK za določeno vrsto *Candida*. Namenjene so samo uporabi pri organizmih, ki nimajo specifičnih mejnih vrednosti.

<sup>4</sup> Področje tehnične negotovosti (ATU) je 2. Poročajte kot R z naslednjo opombo: »Vorikonazol se lahko uporabi v nekaterih kliničnih okoliščinah (neinvazivne oblike okužbe), če je zagotovljena zadostna izpostavljenost«.

<sup>5</sup> Vrednosti ECOFF za te vrste so na splošno za eno dvakratno redčenje večje kot pri *A. fumigatus*.

<sup>6</sup> Mejhni vrednosti, ki niso povezane z vrsto, niso ugotovljali.

### 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 pri 277 imunsko oslabilih bolnikih, 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 so lahko nato nadaljevali s peroralno obliko zdravila v odmerku 200 mg vsakih 12 ur. Mediana trajanja zdravljenja z i.v. obliko vorikonazola je bila 10 dni (razpon 2–85 dni). Po zdravljenju z i.v. obliko vorikonazola je bila mediana trajanja zdravljenja s peroralno obliko zdravila 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 je bila pri vorikonazolu statistično pomembno večja 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 reakcijo 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 čvrstih organov, s hematološkimi malignomi, rakom in aidsom.

### Kandidemija pri nenevtropeničnih bolnikih

Učinkovitost vorikonazola v primerjavi z režimom amfotericina B, ki mu je sledil flukonazol (režim 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 so zdravili 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. 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 [OPP; *Data Review Committee* (DRC)], slepljen za proučevano zdravilo) opredeljen kot izginotje/izboljšanje vseh kliničnih znakov in simptomov okužbe s popolno odstranitvijo *Candida* iz krvi in okuženih mest v globokih tkivih 12 tednov po koncu terapije (KT). Bolniki, pri katerih niso opravili ocene 12 tednov po koncu zdravljenja, so bili šteti 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 %, z režimom amfotericin B/flukonazol pa 71 %.

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

<i>časovna točka</i>	<i>vorikonazol</i> (N=248)	<i>amfotericin B</i> → <i>flukonazol</i> (N=122)
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 zgoraj omenjenih redkih okužb, ni prenašala prejšnjega antimikotičnega zdravljenja ali je bila nanj neodzivna.

### 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 še 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 (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 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:

končni cilji/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 zdravila	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

\* Primarni končni cilj v študiji

\*\* Razlike v deležih, 95 % IZ (interval zaupanja) in vrednosti p, pridobljeni po prilagoditvi za randomizacijo

Delež izbruha IGO do 180. dneva in primarni končni cilj v študiji, ki je uspešnost na 180. dan, sta za bolnike z AML in mieloablativnim režimom prikazana v spodnjima preglednicama:

#### AML

opazovani dogodki v študiji/končni cilj študije	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 končni cilj 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/končni cilj študije	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 končni cilj 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 kandidiazo 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 kandidiazo, 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 primerjana, 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 mg, 1200 mg oz. 1600 mg vorikonazola, je bilo 5,1; 4,8 oz. 8,2 milisekunde ter 7,0 milisekund po 800 mg ketokonazola. Pri nobenem izmed preskušancev v vseh skupinah ni prišlo do podaljšanja QTc za  $\geq 60$  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 ( $AUC_{\tau}$ ). Peroralni vzdrževalni odmerek 200 mg (ali 100 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg) povzroči izpostavljenost, podobno kot pri i.v. dajanju odmerka 3 mg/kg. 300 mg vzdrževalni odmerek (ali 150 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg) povzroči izpostavljenost, podobno kot pri i.v. dajanju odmerka 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 pa je koncentracija vorikonazola v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do 6. dne.

Dolgoročna varnost hidroksipropilbetadeksa pri ljudeh je omejena na 21 dni (250 mg/kg/dan).

### 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  $AUC_{\tau}$  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 ( $AUC_{\tau}$ ) 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-oksid; 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,  $AUC_{\tau}$  pa 113 % višja kot pri zdravih mladih moških (18–45 let). V isti študiji niso ugotovili pomembnih razlik  $C_{max}$  in  $AUC_{\tau}$  med zdravimi starejšimi moški in zdravimi starejšimi ženskami ( $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  let) 61 % višja,  $AUC_{\tau}$  pa 86 % višja kot pri zdravih mladih moških (18–45 let). Med zdravimi starejšimi ženskami ( $\geq 65$  let) in zdravimi mladimi ženskami (18–45 let) niso ugotovili pomembnih razlik v  $C_{max}$  in  $AUC_{\tau}$ .

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 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg 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 na mladostnikih so ovrednotili uporabo intravenskih polnilnih odmerkov 6 mg/kg i.v. dvakrat na dan na 1. dan zdravljenja, ki so jim sledili odmerki 4 mg/kg intravensko dvakrat na dan in peroralno 300 mg v obliki tablet 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 ( $AUC_{\tau}$ ) 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 odmerka 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 režime 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 preskušancih bolj podobna presnovi pri otrocih kakor tisti pri

mladostnikov/odraslih. Na osnovi populacijske farmakokinetične analize morajo mladostniki, stari od 12 do 14 let, s telesno maso manj kot 50 kg, prejemati odmerke za otroke (glejte poglavje 4.2).

#### *Ledvična okvara*

V študiji enkratnega peroralnega odmerka (200 mg), pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic ter blago (očistek kreatinina 41–60 ml/min) do hudo (očistek kreatinina < 20 ml/min) ledvično okvaro, ledvična okvara ni pomembno vplivala na farmakokinetiko vorikonazola. Vezava vorikonazola na beljakovine v plazmi je bila pri preskušancih z različno izrazito ledvično okvaro podobna. Glejte priporočila za odmerjanje in spremljanje v poglavjih 4.2 in 4.4.

#### *Jetrna okvara*

Po enkratnem peroralnem odmerku (200 mg) je bila AUC pri preskušancih 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<sub>T</sub> pri preskušancih z zmerno cirozo jeter (Child-Pugh B), ki so dobivali vzdrževalni odmerek 100 mg dvakrat na dan, podobna kot pri preskušancih 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 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 ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja 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 kotenje ter povzročil distocijo s posledično maternalno umrljivostjo in zmanjšanim perinatalnim preživetjem mladičev. Učinki na kotenje se verjetno posredujejo z za živalsko vrsto specifičnimi mehanizmi, ki obsegajo zmanjšanje koncentracije estradiola in se skladajo z mehanizmi, ugotovljenimi pri drugih azolnih antimikotikih. Uporaba vorikonazola pri izpostavljenosti, podobni tisti, ki je pri ljudeh dosežena s terapevtskimi odmerki, ni povzročila okvare plodnosti pri podganjih samcih in samicah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hidroksipropilbetadeks

argininijev klorid

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**



Zdravila Vorikonazol Accordpharma se ne sme infundirati v isto linijo ali kanilo sočasno z drugimi intravenskimi pripravki. Ko je infuzija zdravila Vorikonazol Accordpharma 200 mg končana, se lahko linija uporabi za dajanje drugih intravenskih pripravkov.

Po rekonstituciji z vodo za injekcije se zdravila Vorikonazol Accordpharma ne sme uporabljati v kombinaciji z 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije in Hartmannovo raztopino (raztopino natrijevega laktata) za intravensko infundiranje zaradi nizke osmolalnosti.

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 Accordpharma se ne sme dajati sočasno s katerim koli krvnim pripravkom ali s katero koli kratkotrajno infuzijo koncentriranih raztopin elektrolitov, tudi če infuziji potekata po dveh ločenih linijah.

Popolna parenteralna prehrana: Med zdravljenjem z zdravilom Vorikonazol Accordpharma dajanja popolne parenteralne prehrane (PPP) ni potrebno prekiniti, ju je pa potrebno infundirati po ločenih infuzijskih linijah. Če se zdravilo Vorikonazol Accordpharma in PPP infundirata skozi multi-lumni kateter je potrebno za PPP uporabiti drugo odprtino.

Zdravila Vorikonazol Accordpharma se ne sme redčiti z infuzijo 4,2 % (42 mg/ml) natrijevega hidrogenkarbonata. 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**

Neodprte viala: 24 mesecev

#### Po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine med uporabo, rekonstituirane z 19,0 ml vode za injekcije ali z 19 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, je bila dokazana za 24 ur, če jo hranite pri sobni temperaturi (od 15 do 25 °C) ali v hladilniku (od 2 do 8 °C).

#### Po nadaljnjem redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine med uporabo, redčene do 0,5 mg/ml in 5,0 mg/ml s tekočinami opisanimi v poglavju 6.6, je bila dokazana za 24 ur, če jo hranite pri sobni temperaturi (od 15 do 25 °C) oziroma 48 ur, če jo hranite v hladilniku (od 2 do 8 °C).

Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo uporabiti takoj po pripravi. 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 sta rekonstitucija in redčenje opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ena 30 ml viala iz prozornega stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz klorobutila in aluminijasto zaporko s polipropilenskim plastičnim tesnilom.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

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

Prašek rekonstituirajte ali z 19 ml vode za injekcije ali z 19 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, da dobite 20 ml ekstraktibilnega volumna bistrega koncentrata, ki vsebuje 10 mg/ml vorikonazola. Zavržite vialo zdravila Vorikonazol Accordpharma, če vakuum ne vsrka raztopine za redčenje v vialo. Priporočljiva je uporaba standardne 20 ml (ne-avtomatične) brizge, da se zagotovi aplikacija natančne količine (19,0 ml) vode za injekcije ali (9 mg/ml [0,9 %]) natrijevega klorida za infundiranje. Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo, zato je potrebno morebitno neuporabljeno raztopino zavreči. Uporabiti se sme samo bistro raztopino brez delcev.

Za aplikacijo se potrebni volumen rekonstituiranega koncentrata doda priporočeni združljivi raztopini za infundiranje (navedene so spodaj), da nastane končna raztopina vorikonazola, ki vsebuje 0,5–5 mg/ml.

### Potrebni volumni koncentrata zdravila Vorikonazol Accordpharma s koncentracijo 10 mg/ml

telesna masa (kg)	volumen koncentrata zdravila Vorikonazol Accordpharma (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 je mogoče redčiti z:

0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje

5 % (50 mg/ml) glukoze in raztopino Ringerjevega laktata za intravensko infundiranje

5 % (50 mg/ml) glukoze in 0,45 % (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje

5 % (50 mg/ml) glukoze za intravensko infundiranje

5 % (50 mg/ml) glukoze in 20 mEq kalijevega klorida za intravensko infundiranje

5 % (50 mg/ml) glukoze in 0,9 % (9 mg/ml) natrijevim kloridom za intravensko infundiranje

Združljivost vorikonazola z drugimi raztopinami za redčenje, razen tistimi, navedenimi zgoraj oz. v poglavju 6.2, ni znana.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Warsaw Tasmowa street no. 7  
Wejście B, piętro 6.  
02-677 Warsaw  
Poljska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/17/02310/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21.3.2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 11.11.2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

5. 6. 2023