

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

VERRIA 50 mg filmom obložene tablete  
VERRIA 200 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

[Za jačinu 50 mg:]  
Svaka tableta sadrži 50 mg vorikonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat 67,8 mg.

[Za jačinu 200 mg:]  
Svaka tableta sadrži 200 mg vorikonazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat 271,2 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

[Za jačinu 50 mg:]  
Bijele do prljavo-bijele, okrugle filmom obložene tablete, promjera otprilike 7,2 mm.

[Za jačinu 200 mg:]  
Bijele do prljavo-bijele, filmom obložene tablete u obliku kapsule, veličine otprilike 15,9 x 8,0 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

Liječenje invazivne aspergiloze.

Liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.

Liječenje ozbiljnih invazivnih infekcija uzrokovanih kandidom (uključujući *C. krusei*) rezistentnih na flukonazol.

Liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija uzrokovanih vrstama iz rodova *Scedosporium* i *Fusarium*.

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

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

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Poremećaje elektrolita poput hipokalijemije, hipomagnezijemije i hipokalcijemije treba nadzirati i po potrebi korigirati prije započinjanja i tijekom liječenja vorikonazolom (vidjeti dio 4.4).

VERRIA je dostupna u jačinama od 50 mg i 200 mg filmom obloženih tableta.

### Liječenje

#### *Odrasli*

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

Detaljne upute o preporučenom doziranju nalaze se u sljedećoj tablici:

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

\* Odnosi se također na bolesnike u dobi od 15 ili više godina.

### Trajanje liječenja

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

### Prilagodba doze (odrasli)

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

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

U slučaju primjene kao profilakse, pogledajte u nastavku.

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

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

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

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

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

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

Preporuke za peroralno doziranje vorikonazola u djece temelje se na ispitivanjima u kojima se vorikonazol primjenjivao u obliku praška za oralnu suspenziju. Nije ispitana bioekvivalencija između praška za oralnu suspenziju i tableta u pedijatrijskoj populaciji. S obzirom na pretpostavljeno kratko vrijeme prolaska kroz probavni sustav u pedijatrijskih bolesnika, moguća je i razlika u apsorpciji tableta između pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Stoga se u djece u dobi od 2 do < 12 godina preporučuje primjenjivati ovaj lijek u obliku oralne suspenzije.

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

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

Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, doza se može povećavati u koracima od 1 mg/kg (ili u koracima od 50 mg ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 350 mg). Ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba smanjivati dozu u koracima od 1 mg/kg (ili u koracima od 50 mg ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 350 mg).

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

*Profilaksa u odraslih i djece*

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

*Doziranje*

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

*Trajanje profilakse*

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

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

## Sljedeće informacije odnose se i na liječenje i na profilaksu

### *Prilagodba doze*

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

### *Prilagodba doze u slučaju istodobne primjene*

Fenitoin se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povećava s 200 mg na 400 mg peroralno, dvaput na dan (100 mg na 200 mg peroralno, dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg), vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Ako je moguće, treba izbjegavati kombinaciju vorikonazola s rifabutinom. Međutim, ako je kombinacija prijeko potrebna, doza održavanja vorikonazola smije se povećati s 200 mg na 350 mg peroralno, dvaput na dan (100 mg na 200 mg peroralno, dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg), vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

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

### *Starije osobe*

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

### *Oštećenje bubrega*

Oštećenje bubrega ne utječe na farmakokinetiku peroralno primijenjenog vorikonazola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu nakon peroralne primjene vorikonazola u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

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

### *Oštećenje jetre*

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

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

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

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

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka VERRIA u djece mlađe od 2 godine nisu utvrđene. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

### Način primjene

VERRIA filmom obložene tablete moraju se uzimati najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon

obroka.

### 4.3 Kontraindikacije

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

Istodobna primjena sa supstratima enzima CYP3A4 terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom, kinidinom ili ivabradinom, jer porast koncentracije ovih lijekova u plazmi može dovesti do produljenja QTc-intervalu i u rijetkim slučajevima do pojave torsades de pointes (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i gospinom travom, jer će navedeni lijekovi vjerojatno dovesti do značajnog smanjenja koncentracije vorikonazola u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena standardne doze vorikonazola s dozama efavirena od 400 mg jedanput na dan ili više je kontraindicirana, jer efavirenz u toj dozi značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi zdravih ispitanika. Vorikonazol također značajno povećava koncentraciju efavirena u plazmi (vidjeti dio 4.5; za manje doze vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (400 mg i više dvaput na dan), jer ritonavir u toj dozi značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.5; za manje doze vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s ergot alkaloidima (ergotamin, dihidroergotamin) koji su supstrati CYP3A4, jer porast njihove koncentracije u plazmi može dovesti do ergotizma (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa sirolimusom, jer će vorikonazol vjerojatno dovesti do značajnog povećanja koncentracije sirolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena vorikonazola s naloksegom, supstratom CYP3A4, jer povećane koncentracije naloksega u plazmi mogu potaknuti pojavu simptoma ustezanja opioida (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena vorikonazola s tolvaptanom, jer snažni inhibitori CYP3A4 kao što je vorikonazol značajno povećavaju koncentraciju tolvaptana u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena vorikonazola s lurasidonom, jer značajno povećanje izloženosti lurasidonu može dovesti do ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s venetoklaksom pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa, jer će vorikonazol vjerojatno dovesti do značajnog povećanja koncentracije venetoklaksa u plazmi i povećati rizik od sindroma lize tumora (vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Preosjetljivost

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

#### Srce i krvne žile

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

lijekova koji su mogli pridonijeti nastanku torsades de pointes. Vorikonazol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmijским stanjima, kao što su:

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

### Hepatotoksičnost

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

### Praćenje funkcije jetre

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

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povišeni, mora se prekinuti uzimanje vorikonazola, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za bolesnika opravdava nastavak korištenja. Praćenje funkcije jetre treba provoditi i u djece i odraslih.

### Ozbiljne dermatološke nuspojave

- Fototoksičnost

Uz to, vorikonazol se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo i aktinična keratoza, i pseudoporfirijom. Postoji potencijalno povećan rizik od kožnih reakcija/toksičnosti kod istodobne primjene fotosenzibilizirajućih lijekova (npr. metotreksata, itd.). Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene vorikonazola, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te po potrebi koriste zaštitnu odjeću i sredstvo za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

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

Karcinom skvamoznih stanica kože (uključujući kožni SCC in situ ili Bowenovu bolest) prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojave fototoksične reakcije, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid liječenja lijekom VERRIA te primjenu alternativnih antimikotika te bolesnika treba uputiti dermatologu. Dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kad god se nastavlja primjena lijeka VERRIA unatoč pojavi lezija povezanih s fototoksičnošću, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje predmalignih lezija. Lijek VERRIA treba ukinuti ako se uoče predmaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti dolje 'Dugotrajno liječenje').

- Teške kožne nuspojave

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

#### Događaji povezani s nadbubrežnom žlijezdom

Prijavljeni su reverzibilni slučajevi insuficijencije nadbubrežne žlijezde u bolesnika koji su primali azole, uključujući vorikonazol. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde prijavljena je u bolesnika koji su primali azole sa ili bez istodobno primijenjenih kortikosteroida. U bolesnika koji su primali azole bez kortikosteroida insuficijencija nadbubrežne žlijezde bila je povezana s direktnom inhibicijom steroidogeneze djelovanjem azola. U bolesnika koji uzimaju kortikosteroide inhibicija CYP3A4, te time i metabolizma kortikosteroida, povezana s vorikonazolom, može dovesti do suviška kortikosteroida i supresije nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5). Prijavljen je i Cushingov sindrom sa ili bez naknadne insuficijencije nadbubrežne žlijezde u bolesnika koji su primali vorikonazol istodobno s kortikosteroidima.

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

#### Dugotrajno liječenje

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

Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC) (uključujući kožni SCC in situ ili Bowenovu bolest) je prijavljen kod dugotrajnog liječenja vorikonazolom (vidjeti dio 4.8).

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

#### Nuspojave vezane uz vid

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

#### Bubrežne nuspojave

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

#### Nadzor bubrežne funkcije

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

#### Nadzor funkcije gušterače

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



### Pedijatrijska populacija

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

- Ozbiljne dermatološke nuspojave (uključujući SCC)

Učestalost fototoksičnih reakcija veća je u pedijatrijskoj populaciji. Budući je prijavljen razvoj SCC-a, obavezne su stroge mjere fotozaštite u ovoj populaciji bolesnika. U djece s lezijama uzrokovanim fotostarenjem, kao što su lentigo ili pjege, preporučuje se izbjegavanje sunca i dermatološki kontrolni pregledi čak i nakon prekida liječenja.

### Profilaksa

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

### Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)

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

### Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

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

### Glasdegib (supstrat CYP3A4)

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

### Inhibitori tirozin kinaze (supstrat CYP3A4)

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

### Rifabutin (snažan induktor CYP450)

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

### Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)

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

### Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina):

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa. Trenutno nema dovoljno podataka da bi se mogle dati



preporuke za doziranje u tom slučaju (vidjeti dio 4.5).

#### Metadon (supstrat CYP3A4)

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

#### Opijati kratkog djelovanja (supstrati CYP3A4)

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

#### Opijati dugog djelovanja (supstrati CYP3A4)

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

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

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

#### Laktoza

VERRIA filmom obložene tablete sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

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

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

### Tablica interakcija

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

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

Lijek [Mehanizam interakcije]	Interakcija Promjene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
Astemizol, cisaprid, pimoqid, Kinidin, terfenadin i ivabradin [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervalu, a u rijetkim slučajevima i do torsades de pointes.	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (uključujući, no ne ograničavajući se na fenobarbital, mefobarbital) [snažni induktori CYP450]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)
Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]  Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID*  Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*	Efavirenz $C_{max}$ $\uparrow$ 38% Efavirenz $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 44% Vorikonazol $C_{max}$ $\downarrow$ 61% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 77%  U usporedbi s dozom efavirenza od 600 mg QD, Efavirenz $C_{max}$ $\leftrightarrow$ Efavirenz $AUC_{\tau}$ $\uparrow$ 17%  U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max}$ $\uparrow$ 23% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ $\downarrow$ 7%	Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg QD ili više je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3).  Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenza snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Ergot alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na ergotamin i dihidroergotamin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)

Lurasidon [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije lurasidona u plazmi.	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)
Naloksegol [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije naloksegola u plazmi.	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)
<b>Lijek</b> [Mehanizam interakcije]	<b>Interakcija</b> <b>Promjene geometrijske sredine (%)</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Rifabutin [snažan induktor CYP450]  300 mg QD  300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)*  300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 69% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 78%  U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 4% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 32%  Rifabutin $C_{max}$ ↑ 195% Rifabutin $AUC_{\tau}$ ↑ 331% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 104% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 87%	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.
Rifampicin (600 mg QD) [snažan induktor CYP450]	Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 93% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 96%	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)
Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]  Visoka doza (400 mg BID)  Niska doza (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 66% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 82%  Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25% Ritonavir $AUC_{\tau}$ ↓ 13% Vorikonazol $C_{max}$ ↓ 24% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↓ 39%	Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3).  Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.

Gospina trava [induktor CYP450; induktor P-glikoproteina] 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)
Tolvaptan [supstrat CYP3A]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.	<b>Kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3)
Venetoklaks [supstrat CYP3A]	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je <b>kontraindicirana</b> pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksa sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
<b>Lijek</b> [Mehanizam interakcije]	<b>Interakcija</b> <b>Promjene geometrijske sredine (%)</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Flukonazol (200 mg QD) [inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]	Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 57% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Flukonazol $C_{max}$ ND Flukonazol $AUC_{\tau}$ ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.

<p>Fenitoin <i>[supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450]</i></p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*</p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 49% Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↓ 69%</p> <p>Fenitoin <math>C_{max}</math> ↑ 67% Fenitoin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 81% U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↑ 34% Vorikonazol <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 39%</p>	<p>Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja.</p> <p>Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi.</p> <p>Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika s manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).</p>
<p>Letermovir <i>[induktor CYP2C9 i CYP2C19]</i></p>	<p>Vorikonazol <math>C_{max}</math> ↓ 39% Vorikonazol <math>AUC_{0-12}</math> ↓ 44% Vorikonazol <math>C_{12}</math> ↓ 51%</p>	<p>Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovirom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.</p>
<p>Flukloksacilin <i>[induktor CYP450]</i></p>	<p>Zabilježene su značajno smanjene koncentracije vorikonazola u plazmi.</p>	<p>Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu vorikonazola s flukloksacilinom, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.</p>
<p>Glasdegib <i>[supstrat CYP3A4]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-interval.</p>	<p>Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).</p>
<p>Inhibitori tirozin kinaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) <i>[supstrati CYP3A4]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti plazmatske koncentracije inhibitora tirozin kinaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4.</p>	<p>Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pomno kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).</p>

<p>Antikoagulansi</p> <p>Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) [supstrat CYP2C9]</p> <p>Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (uključujući, no ne ograničavajući se na fenpropakumon, acenokumarol) [supstrati CYP2C9 i CYP3A4]</p>	<p>Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko.</p> <p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povišiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.</p>
<p>Ivakaftor [supstrat CYP3A4]</p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povišiti koncentracije ivakaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.</p>	<p>Preporučuje se smanjenje doze ivakaftora.</p>
<p><b>Lijek</b> [Mehanizam interakcije]</p>	<p><b>Interakcija</b> <b>Promjene geometrijske sredine (%)</b></p>	<p><b>Preporuke za istodobnu primjenu</b></p>
<p>Benzodiazepini [supstrati CYP3A4]</p> <p>Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski)</p> <p>Midazolam (jedna doza od 7,5 mg peroralno)</p> <p>Drugi benzodiazepini (uključujući, no ne ograničavajući se na triazolam, alprazolam)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 3,7 puta</p> <p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C<sub>max</sub> ↑ 3,8 puta Midazolam AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 10,3 puta</p> <p>Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.</p>

<p>Imunosupresivi <i>[supstrati CYP3A4]</i></p> <p>Sirolimus (jedna doza od 2 mg)</p> <p>Everolimus <i>[također supstrat P-glikoproteina]</i></p> <p>Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)</p> <p>Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)</p>	<p>U objavljenom neovisnom ispitivanju, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6,6 puta Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11 puta</p> <p>Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije everolimusa u 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>Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je <b>kontraindicirana</b> (vidjeti dio 4.3).</p> <p>Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).</p> <p>Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo kontrolirati razinu ciklosporina. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine ciklosporina i po potrebi povećati doza.</u></p> <p>Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na jednu trećinu prijašnje doze i pažljivo kontrolirati razinu takrolimusa. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine takrolimusa i po potrebi povisiti doza.</u></p>
<p>Opijati dugog djelovanja <i>[supstrati CYP3A4]</i></p> <p>Oksikodon (jedna doza od 10 mg)</p>	<p>U neovisnom objavljenom ispitivanju, Oksikodon <math>C_{max}</math> ↑ 1,7 puta Oksikodon <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3,6 puta</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.</p>



<b>Lijek</b> [Mehanizam interakcije]	<b>Interakcija</b> Promjene geometrijske sredine (%)	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Metadon (32-100 mg QD) [supstrat CYP3A4]	R-metadon (aktivni) $C_{max}$ ↑ 31% R-metadon (aktivni) $AUC_{\tau}$ ↑ 47% S-metadon $C_{max}$ ↑ 65% S-metadon $AUC_{\tau}$ ↑ 103%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QTintervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) [supstrati CYP2C9]  Ibuprofen (jedna doza od 400 mg)  Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diklofenak $C_{max}$ ↑ 114% Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAILom. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Omeprazol (40 mg QD)* [inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]	Omeprazol $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazol $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 15% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 41%  Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonске pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola.  Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Oralni kontraceptivi* [supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19] Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Etinilestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Noretisteron $C_{max}$ ↑ 15% Noretisteron $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 14% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 46%	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Opijati kratkog djelovanja [supstrati CYP3A4]  Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom)  Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta  U objavljenom neovisnom ispitivanju, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.

Statini (npr. lovastatin) [supstrati CYP3A4]	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.
<b>Lijek</b> [Mehanizam interakcije]	<b>Interakcija</b> <b>Promjene geometrijske sredine (%)</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Sulfonilureje (uključujući, no ne ograničavajući se na: tolbutamid, glipizid, gliburid) [supstrati CYP2C9]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.
Vinka alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na: vinkristin i vinblastin) [supstrati CYP3A4]	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [supstrati i inhibitori CYP3A4]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (uključujući, no ne ograničavajući se na: delavirdin, nevirapin)* [supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450]	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o učinku efavirenza na vorikonazol upućuju da NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Tretinoin [supstrat CYP3A4]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Cimetidin (400 mg BID) [nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH]	Vorikonazol $C_{max}$ ↑ 18% Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	Nije potrebna prilagodba doze.
Digoksin (0,25 mg QD) [supstrat P-glikoproteina]	Digoksin $C_{max}$ ↔ Digoksin $AUC_{\tau}$ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Indinavir (800 mg TID) [inhibitor i supstrat CYP3A4]	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Vorikonazol $C_{max}$ ↔ Vorikonazol $AUC_{\tau}$ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

Makrolidni antibiotici Eritromicin (1 g BID) <i>[inhibitor CYP3A4]</i> Azitromicin (500 mg QD)	Vorikonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Vorikonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔  Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.
Mikofenolna kiselina (jedna doza od 1 g) <i>[supstrat UDP-glukuronil transferaze]</i>	Mikofenolna kiselina $C_{max}$ ↔ Mikofenolna kiselina $AUC_t$ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
<b>Lijek</b> <b>[Mehanizam interakcije]</b>	<b>Interakcija</b> <b>Promjene geometrijske sredine (%)</b>	<b>Preporuke za istodobnu primjenu</b>
Kortikosteroidi Prednizolon (jedna doza od 60 mg) <i>[supstrat CYP3A4]</i>	Prednizolon $C_{max}$ ↑ 11% Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Nije potrebna prilagodba doze. Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu npr. budezonid i intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Ranitidin (150 mg BID) <i>[povisuje želučani pH]</i>	Vorikonazol $C_{max}$ i $AUC_{\tau}$ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni vorikonazola u trudnica.

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

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

##### Žene reproduktivne dobi

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

##### Dojenje

Nije se ispitalo izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja vorikonazolom.

### Plodnost

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

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Nuspojave su općenito bile blage do umjereno teške. Nisu uočene klinički značajne razlike kad su se podaci o sigurnosti primjene analizirali s obzirom na dob, rasu ili spol.

#### Tablični prikaz nuspojava

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

Kategorije učestalosti izražene su kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

<b>Klasa organskih sustava</b>	<b>Vrlo često <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Često <math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Manje često <math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Rijetko <math>\geq 1/10000</math> i <math>&lt; 1/1000</math></b>	<b>Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)</b>
Infekcije i infestacije		sinusitis	pseudomembranski i kolitis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificiran		karcinom skvamoznih stanica*			

Klasa organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
e novotvorine (uključujući ciste i polipe)		(uključujući kožni SCC in situ ili Bowenovu bolest) *, **			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza <sup>1</sup> , pancitopenija, trombocitopenija <sup>2</sup> , leukopenija, anemija	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertenzija <sup>3</sup> , parestezija, somnolencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija <sup>4</sup> , ekstrapiramidni poremećaj <sup>5</sup> , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida <sup>6</sup>	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca <sup>7</sup> , papiloedem <sup>8</sup> , okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija,	ventrikularna fibrilacija,	torsades de pointes,	

Klasa organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		tahikardija, bradikardija	ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT-intervalna na EKGu, supraventrikularna tahikardija	kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres <sup>9</sup>	akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća			
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, kolestatska, hepatitis <sup>10</sup>	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>8</sup> , purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza <sup>8</sup> , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) <sup>8</sup> , angioedem, aktinična keratoza*, multiformni pseudoporfirijski eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematosus*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog		bol u leđima	artritis, periostitis*,**		

Klasa organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
sustava i vezivnog tkiva					
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica <sup>11</sup> , astenija, zimica	reakcija na mjestu injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

\*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

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

<sup>1</sup> Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.

<sup>2</sup> Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.

<sup>3</sup> Uključuje zakočenost šije i tetaniju.

<sup>4</sup> Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.

<sup>5</sup> Uključuje akatiziju i parkinsonizam.

<sup>6</sup> Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.

<sup>7</sup> Produženi optički neuritis prijavljen je nakon stavljanja lijeka u promet. Vidjeti dio 4.4.

<sup>8</sup> Vidjeti dio 4.4.

<sup>9</sup> Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.

<sup>10</sup> Uključuje oštećenja jetre uzrokovana lijekovima, toksični hepatitis, hepatocelularne ozljede i hepatotoksičnost.

<sup>11</sup> Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Oštećenja vida*

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



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

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

#### *Kožne reakcije*

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

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

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

#### *Testovi funkcije jetre*

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

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

#### *Profilaksa*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost vorikonazola ispitana je u 288 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do  $<12$  godina (169) i 12 do  $<18$  godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola ispitana je također u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do  $<12$  godina u programima milosrdne primjene lijeka. Općenito, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, u odnosu na odrasle bolesnike, kod pedijatrijskih je bolesnika u kliničkim ispitivanjima, kao nuspojava, zabilježen trend

povećanja učestalosti povišenog enzima jetre (14,2% povećanih transaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3% kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća pojavnost kožnih reakcija (poglavito eritema) u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobivala vorikonazol u okviru programa milosrdne primjene lijeka zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se nije mogla isključiti povezanost s vorikonazolom): reakcija fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje vrijednosti bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), papiloedem (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

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

Antidot za vorikonazol nije poznat.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. U slučaju predoziranja hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju vorikonazola iz organizma.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Vorikonazol pokazuje širok spektar antifungalne aktivnosti *in vitro*, sa snažnim djelovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol i rezistentne sojeve *C. glabrata*

i *C. albicans*) te fungicidnim djelovanjem protiv svih ispitanih vrsta iz roda *Aspergillus*. Nadalje, vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na nove gljivične patogene, uključujući i rodove *Scedosporium* ili *Fusarium*, čija je osjetljivost na postojeće antimikotike ograničena.

Klinička je djelotvornost, definirana kao djelomičan ili potpun odgovor, dokazana za vrste iz roda *Aspergillus* uključujući *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, vrste iz roda *Candida* uključujući *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* i za ograničen broj *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, vrste iz roda *Scedosporium* uključujući *S. apiospermum*, *S. prolificans* te vrste iz roda *Fusarium*.

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

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

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

#### Granične vrijednosti

Prije početka liječenja treba uzeti uzorke za mikokulturu i druge relevantne laboratorijske pretrage (serologija, histopatologija) kako bi se izoliralo i identificiralo uzročnike. S liječenjem se može započeti prije nego budu poznati rezultati kulture i drugih laboratorijskih pretraga; međutim, kad ti rezultati budu poznati, antimikrobnu terapiju treba uskladiti s dobivenim nalazima.

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

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

#### EUCAST granične vrijednosti

<i>Vrste iz roda Candida i Aspergillus</i>	<b>Granična vrijednost MIK-a (mg/l)</b>	
	<b>≤ S (Osjetljivi)</b>	<b>&gt;R (Rezistentni)</b>
<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>	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Candida krusei</i>	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<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>	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Granične vrijednosti nevezane za vrstu za <i>Candidu</i> <sup>3</sup>	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	

<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Nedovoljno dokaza <sup>5</sup>	Nedovoljno dokaza <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	Nedovoljno dokaza <sup>5</sup>	Nedovoljno dokaza <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	Nedovoljno dokaza <sup>5</sup>	Nedovoljno dokaza <sup>5</sup>
Granične vrijednosti nevezane za vrstu <sup>6</sup>	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza

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

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

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

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

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

<sup>6</sup> Nisu utvrđene granične vrijednosti nevezane za vrstu.

#### Kliničko iskustvo

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

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

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

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

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

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

#### Kandidemija u bolesnika bez neutropenije

Djelotvornost vorikonazola u odnosu na primjenu režima liječenja amfotericinom B nakon kojeg se

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

U sekundarnoj analizi u kojoj su korištene ocjene DRC-a u posljednjoj ocjenjivoj vremenskoj točki (završetak liječenja, odnosno 2, 6 ili 12 tjedana po završetku liječenja), stopa pozitivnog odgovora u skupini liječenoj vorikonazolom iznosila je 65%, a u skupini liječenoj amfotericinom B pa potom flukonazolom 71%.

Procjena ispitivača o uspješnosti liječenja u svakoj od navedenih vremenskih točaka prikazana je u sljedećoj tablici:

<i>Vremenska točka</i>	<i>Vorikonazol (N=248)</i>	<i>Amfotericin B → flukonazol (N=122)</i>
Završetak liječenja	178 (72 %)	88 (72 %)
2 tjedna po završetku liječenja	125 (50 %)	62 (51 %)
6 tjedana po završetku liječenja	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tjedana po završetku liječenja	104 (42 %)	51 (42 %)

#### Ozbiljne refraktorne infekcije gljivicom *Candida*

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

#### Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*

Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljiva:

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

Vrsta iz roda *Fusarium*: Sedam od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom uspješno je odgovorilo na terapiju (3 potpuna, 4 djelomična odgovora). Od 7 navedenih bolesnika, 3 su imala



infekciju oka, 1 infekciju sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 2 od njih je ishod liječenja bio pozitivan.

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

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

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

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

Ishodi ispitivanja	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlika u udjelima i 95%-tni interval pouzdanosti (CI)	P- vrijednost
Uspjeh na 180. dan*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Uspjeh na 100. dan	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Dovršeno najmanje 100 dana profilakse ispitivanim lijekom	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Preživljenje do 180. dana	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Nastala dokazana ili vjerojatna invazivna gljivična infekcija tijekom uzimanja ispitivanog lijeka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

\* Primarni ishod ispitivanja

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

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

## Akutna mijeloična leukemija (AML)

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

\* Primarni ishod ispitivanja

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

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

## Mijeloablativni postupci liječenja

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

\* Primarni ishod ispitivanja

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

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

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

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

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

### Trajanje liječenja

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

### Pedijatrijska populacija

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



s EC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 70% (7/10). Ukupna stopa reakcije (ICC i EC zajedno) bila je 88,9% (8/9) za bolesnike u dobi od 2 do <12 godina i 62,5% (5/8) za bolesnike u dobi od 12 do <18 godina.

#### Klinička ispitivanja u kojima je ispitivan QTc-interval

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Opća farmakokinetička obilježja

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

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 mg dvaput na dan na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku ( $AUC_{\tau}$ ) za 2,5 puta. Peroralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost vorikonazolu kao kod intravenske primjene doze od 3 mg/kg. Peroralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost kao kod intravenske primjene doze od 4 mg/kg.

Kada se primjenjuju preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže postižu se već tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

### Apsorpcija

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

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

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

#### Eliminacija

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

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

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

#### Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

##### Spol

U ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C<sub>max</sub> je u zdravih mladih žena bio 83% veći, a AUC $\tau$  113% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu zabilježene značajne razlike u C<sub>max</sub> i AUC $\tau$  između zdravih starijih muškaraca i žena ( $\geq$  65 godina).

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

##### Starije osobe

U jednom ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C<sub>max</sub> je u zdravih starijih muškaraca bio je 61% veći, a AUC $\tau$  86% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u C<sub>max</sub> i AUC $\tau$  između zdravih starijih žena ( $\geq$  65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

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

##### Pedijatrijska populacija

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

ispitanika.

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

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

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

#### Oštećenje bubrega

U ispitivanju primjene jedne peroralne doze (200 mg) u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom i blagim (klirens kreatinina 41-60 ml/min) do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min), utvrđeno je da oštećenje bubrežne funkcije nema značajnijeg utjecaja na farmakokinetiku vorikonazola. Vezivanje vorikonazola za proteine plazme bilo je podjednako u ispitanika s različitim stupnjevima bubrežnog oštećenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje jetre

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

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

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza vorikonazola pokazala su da je jetra ciljni organ.

Kao i kod drugih antimikotika, hepatotoksičnost je zabilježena pri razinama izloženosti u plazmi koje su podjednake onima koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi. U štakora, miševa i pasa vorikonazol je također izazvao minimalne promjene nadbubrežne žlijezde. Standardna ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti odnosno kancerogenosti nisu otkrila poseban rizik za ljude.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti vorikonazol se pokazao teratogenim u štakora te embriotoksičnim u kunića, pri sustavnoj izloženosti jednakoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, pri nižim razinama

izloženosti od onih koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi, vorikonazol je produljio gestacijski period i trajanje okota, uz otežan okot koji je za posljedicu imao veći mortalitet majki i manje perinatalno preživljenje mladunčadi. Ovi učinci na okot vjerojatno su posredovani mehanizmima specifičnima za pojedinu vrstu koji uključuju smanjenje razina estradiola i odgovaraju učincima ostalih azolskih antimikotika. Primjena vorikonazola nije proizvela poremećaje plodnosti mužjaka i ženski štakora pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

laktoza hidrat  
škrob, prethodno geliran (kukuruzni škrob)  
karmelozanatrij, umrežena  
povidon (K30)  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica:

Opadry® II bijela – 31K58875  
koja se sastoji od:  
laktoza hidrat  
hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/aluminijski blisteri u kutijama sa 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 i 100 filmom obloženih tableta.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medochemie Ltd  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Cipar

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

VERRIA 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-007196251  
VERRIA 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-476893358

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. siječnja 2017.  
Datum posljednje obnove: 07. prosinac 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

06.06.2024.