



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Voramol[®], prašak za rastvor za infuziju, 200 mg
Pakovanje: bočica staklena, 1 x 200mg

Proizvođač: **ALVOGEN PHARMA D.O.O.**
Adresa: **Pašnjačka bb, Barice, Plandište, Republika Srbija**
Podnosilac zahteva: **ALVOGEN PHARMA D.O.O.**
Adresa: **Pašnjačka bb, Barice, Plandište**

Voramol[®], 200 mg, prašak za rastvor za infuziju
INN: vorikonazol

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.

Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Voramol i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Voramol
3. Kako se upotrebljava lek Voramol
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Voramol
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK VORAMOL I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Voramol sadrži aktivnu supstancu vorikonazol. Voramol je antigljivični lek. Deluje tako što ubija gljivice koje uzrokuju infekciju ili zaustavlja njihov rast.

Ovaj lek se koristi za lečenje pacijenata (odraslih i dece starije od 2 godine) sa:

- invazivnom aspergilozom (tip gljivične infekcije koju prouzrokuju vrste iz roda *Aspergillus*),
- kandidemijom (drugi tip gljivične infekcije koju prouzrokuju vrste iz roda *Candida*) kod pacijenata bez neutropenije (pacijenata koji nemaju neobičajeno mali broj belih krvnih ćelija),
- teškim invazivnim infekcijama koje prouzrokuju vrste iz roda *Candida* kada je gljivica otporna na flukonazol (drugi antigljivični lek),
- teškim gljivičnim infekcijama koje prouzrokuju vrste iz rodova *Scedosporium* ili *Fusarium* (dva različita roda gljivica).

Lek Voramol je namenjen za primenu kod pacijenata sa gljivičnim infekcijama koje se pogoršavaju, a mogu da ugroze život.

Prevenција gljivičnih infekcija kod visokorizičnih primalaca transplantata koštane srži.

Ovaj lek se sme koristiti samo pod nadzorom lekara.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK VORAMOL

Lek Voramol ne smete koristiti:

- ako ste alergični na aktivnu supstancu vorikonazol, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Vrlo je važno da obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate ili ste uzimali neke druge lekove, čak i one koji se izdaju bez recepta ili biljne lekove.

Za vreme terapije lekom Voramol, ne smete koristiti sledeće lekove:

- Terfenadin (koristi se za lečenje alergije)
- Astemizol (koristi se za lečenje alergije)
- Cisaprid (koristi se za ublažavanje želudačnih tegoba)
- Pimozid (koristi se za lečenje duševnih bolesti)
- Hinidin (koristi se za lečenje nepravilnog srčanog ritma)
- Rifampicin (koristi se za lečenje tuberkuloze)
- Efavirenz (koristi se za lečenje HIV-a) u dozama od 400 mg i većim, jednom dnevno
- Karbamazepin (koristi se za lečenje epileptičnih napada)
- Fenobarbital (koristi se za kod teške nesаницe i epileptičnih napada)
- Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin; koriste se za lečenje migrene)
- Sirolimus (koristi se kod pacijenata koji su imali transplantaciju)
- Ritonavir (koristi se za lečenje HIV-a) u dozama od 400 mg i većim, dva puta dnevno
- Kantarion (biljni preparat)

Kada uzimate lek Voramol, posebno vodite računa:

Pre primene leka Voramol, obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru:

- ako ste imali alergijsku reakciju na druge azole.
- ako bolujete ili ste ikada bolovali od oboljenja jetre. Ako imate oboljenje jetre, lekar će Vam možda propisati manju dozu leka Voramol. Takođe, Vaš lekar treba da prati funkciju Vaše jetre za vreme lečenja lekom Voramol putem analiza krvi.
- ako se zna da imate kardiomiopatiju, nepravilan srčani ritam, spore otkucaje srca ili nepravilnost u elektrokardiogramu (EKG) koja se naziva „sindrom produženog QTc intervala“.

Izbegavajte sunčevu svetlost i izlaganje suncu u toku lečenja. Važno je da pokrijete delove kože koji su izloženi suncu i da koristite sredstvo za sunčanje sa visokim faktorom zaštite od sunca (SPF), zato što se može pojaviti povećana osetljivost kože na sunčeve UV zrake. Ove mere opreza se takođe odnose i na decu.

Za vreme lečenja lekom Voramol:

- obavestite odmah Vašeg lekara u slučaju pojave:
 - opekotina od sunca
 - teškog osipa ili plikova na koži
 - osetite bol u kostima

Ukoliko se jave gore navedeni kožni poremećaji, Vaš lekar Vas može uputiti kod dermatologa, koji nakon konsultacija može odlučiti da je važno da redovno dolazite na kontrole. Postoji mala verovatnoća da se nakon dugotrajne primene leka Voramol može razviti rak kože.

Vaš lekar treba da prati funkciju Vaše jetre i bubrega putem analiza krvi.

Deca i adolescenti

Lek Voramol nije namenjen za primenu kod dece mlađe od 2 godine.

Primena drugih lekova

Kažite svom lekaru ili farmaceutu ako uzimate, ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Neki lekovi, kada se primenjuju istovremeno sa lekom Voramol, mogu uticati na delovanje leka Voramol ili lek Voramol može uticati na njihovo delovanje.

Recite Vašem lekaru ako uzimate sledeći lek, jer treba izbegavati istovremenu primenu sa lekom Voramol, ukoliko je to moguće:

- Ritonavir (koristi se za lečenje HIV-a) u dozama od 100 mg, dva puta dnevno

Recite Vašem lekaru ako uzimate neki od sledećih lekova, jer treba izbegavati istovremenu primenu sa lekom Voramol, ukoliko je to moguće, a možda će biti potrebno i prilagoditi dozu vorikonazola:

- Rifabutin (koristi se za lečenje tuberkuloze). Ukoliko ste već na terapiji rifabutinom, biće potrebno praćenje krvne slike i neželjenih dejstava na rifabutin.

- Fenitoin (koristi se za lečenje epilepsije). Ukoliko ste već na terapiji fenitoinom, tokom lečenja lekom Voramol biće potrebno praćenje koncentracije fenitoina u krvi, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu leka.

Recite Vašem lekaru ako uzimate neki od sledećih lekova, jer možda će biti potrebno prilagođavanje doze ili praćenje, u cilju provere da li ovi lekovi i/ili Voramol i dalje ostvaruju željeni terapijski efekat:

- Varfarin i drugi antikoagulanse (npr. fenprokumon, acenokumarol; koriste se za sprečavanje zgrušavanja krvi)
- Ciklosporin (koristi se kod pacijenata koji su imali transplantaciju)
- Takrolimus (koristi se kod pacijenata koji su imali transplantaciju)
- Derivate sulfoniluree (npr. tolbutamid, glipizid i gliburid) (koriste se kod šećerne bolesti)
- Statine (npr. atorvastatin, simvastatin) (koriste se za snižavanje nivoa holesterola)
- Benzodiazepine (npr. midazolam, triazolam) (koriste se kod teške nesanice i stresa)
- Omeprazol (koristi se za lečenje čira)
- Oralne kontraceptive (ako uzimate lek Voramol dok koristite oralne kontraceptive, možete imati neželjena dejstva kao što su mučnina i poremećaj menstruacije)
- Vinka alkaloida (npr. vinkristin i vinblastin) (koriste se u lečenju kancera)
- Indinavir i druge inhibitore HIV proteaze (koriste se za lečenje HIV-a)
- Nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (koriste se u lečenju HIV-a) (lek efavirenz primenjen u nekim dozama se NE sme primenjivati istovremeno sa lekom Voramol)
- Metadon (koristi se u lečenju zavisnosti od heroina)
- Alfentanil i fentanil i druge opijate kratkog delovanja, kao što je sufentanil (lekovi protiv bolova u hirurškim procedurama)
- Oksikodon i druge opijate dugog delovanja, kao što je hidrokodon (koriste se za ublažavanje umerenih do jakih bolova)
- Nesteroidne antiinflamatorne lekove (npr. ibuprofen, diklofenak) (koriste se za lečenje bola i upale)
- Flukonazol (koristi se za lečenje gljivičnih infekcija)
- Everolimus (koristi se za lečenje uznapredovalog kancera bubrega i kod pacijenata koji su imali transplantaciju)

Primena leka Voramol u periodu trudnoće i dojenja

Lek Voramol se ne sme koristiti za vreme trudnoće, osim ukoliko Vaš lekar ne odluči drugačije. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu kontracepciju. Morate odmah da se javite Vašem lekaru ukoliko zatrudnite u toku lečenja lekom Voramol.

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste možda trudni ili planirate trudnoću, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego uzmete ovaj lek.

Uticaj leka Voramol na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Lek Voramol može da izazove zamućenje vida ili neprijatnu osetljivost na svetlost. Za vreme trajanja ovih simptoma, nemojte upravljati motornim vozilima ni rukovati bilo kakvim alatom ili mašinama. U slučaju pojave ovih simptoma, obratite se Vašem lekaru.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Voramol

Jedna bočica leka Voramol sadrži 88,74 mg natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK VORAMOL

Lek Voramol uzimajte uvek tačno onako kako vam je to objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Lekar će odrediti dozu leka prema Vašoj telesnoj masi i tipu infekcije koju imate.

Lekar može da promeni dozu leka zavisno od Vašeg stanja.

Preporučena doza za odrasle (uključujući i starije pacijente) je sledeća:

	Intravenska primena
Doza u prvih 24 sata (udarna doza)	6 mg/kg svakih 12 sati u prvih 24 sata
Doza posle prvih 24 sata (doza održavanja)	4 mg/kg dva puta dnevno

Zavisno od Vašeg odgovora na lečenje, Vaš lekar može da smanji dozu na 3 mg/kg, dva puta dnevno.

Lekar može da odluči da smanji dozu u slučaju blage do umerene ciroze jetre.

Primena kod dece i adolescenata

Preporučena doza za decu i adolescente je sledeća:

	Intravenska primena	
	Deca uzrasta od 2 do manje od 12 godina i adolescenti uzrasta 12 do 14 godina sa telesnom masom manjom od 50 kg	Adolescenti uzrasta od 12 do 14 godina sa telesnom masom 50 kg ili većom; svi adolescenti stariji od 14 godina
Doza u prvih 24 sata (udarna doza)	9 mg/kg svakih 12 sati u prvih 24 sata	6 mg/kg svakih 12 sati u prvih 24 sata
Doza posle prvih 24 sata (doza održavanja)	8 mg/kg dva puta dnevno	4 mg/kg dva puta dnevno

U zavisnosti od odgovora na lečenje, Vaš lekar može povećati ili smanjiti dnevnu dozu.

Bolnički farmaceut ili medicinska sestra će lek Voramol prašak za rastvor za infuziju rekonstituisati i razblažiti do odgovarajuće koncentracije. *(Molimo Vas pogledajte kraj ovog uputstva za detaljnije informacije)*

Lek Voramol se daje kao intravenska infuzija (u venu), maksimalnom brzinom od 3 mg/kg na sat, u toku 1 do 3 sata.

Ukoliko Vi ili Vaše dete primete lek Voramol za prevenciju gljivičnih infekcija, lekar može da prestane da Vam daje lek ukoliko se kod Vas ili Vašeg deteta jave neželjena dejstva povezana sa lekom.

Ako ste uzeli više leka Voramol nego što je trebalo

Kako se ovaj lek primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, malo je verovatno da ćete dobiti veću dozu leka od planirane. Ukoliko, ipak, mislite da ste primili više leka Voramol nego što bi trebalo odmah se obratite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Voramol

Kako se ovaj lek primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili farmaceutu ako mislite da su zaboravili da Vam daju dozu leka.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Voramol

Lečenje lekom Voramol traje onoliko dugo koliko to savetuje lekar, međutim, lečenje lekom Voramol prašak za rastvor za infuziju ne treba da traje duže od 6 meseci.

Pacijenti sa oslabljenim imunološkim sistemom ili oni sa teškim infekcijama mogu biti lečeni i duže da bi se sprečilo ponovno javljanje infekcije. Kada se zdravstveno stanje poboljša, može se preći sa intravenske infuzije na tablete.

Ako lekar odluči da prekine lečenje lekom Voramol, ne bi trebalo da imate nikave posledice.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i drugi lekovi, i lek Voramol može imati neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.

Ukoliko se pojavi neko neželjeno dejstvo, većina su blaga i prolazna. Međutim, neka mogu biti ozbiljna i zahtevaju medicinsku pomoć.

Ozbiljna neželjena dejstva – prestanite da uzimate lek Voramol i odmah se javite lekaru

- osip
- žutica; promene rezultata funkcionalnih testova jetre
- pankreatitis (upala gušterače)

Ostala neželjena dejstva

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- oštećenja vida (promene vida)
- groznica
- osip
- mučnina, povraćanje, proliv
- glavobolja
- otok ruku i nogu
- bolovi u stomaku
- otežano disanje

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- simptomi slični gripu, iritacija i zapaljenje gastrointestinalnog trakta, zapaljenje sinusa, zapaljenje desni, jeza, slabost
- smanjeni broj nekih tipova crvenih ili belih krvnih ćelija, smanjen broj ćelija koje se zovu trombociti i koje pomažu u zgrušavanju krvi
- alergijska reakcija ili preterani imunološki odgovor
- smanjena koncentracija šećera u krvi, smanjena koncentracija kalijuma u krvi, smanjena koncentracija natrijuma u krvi
- uznemirenost, depresija, zbunjenost, nervoza, nesаница, halucinacije
- epileptični napadi, nevoljno drhtanje ili nekontrolisani pokreti mišića, osećaj mravinjanja po koži ili izmenjena osetljivost kože, povećan mišićni tonus, pospanost, vrtoglavica
- krvarenje u oku
- problemi sa srčanim ritmom uključujući veoma ubrzan rad srca, veoma usporen rad srca, gubitak svesti
- nizak krvni pritisak, zapaljenje vene (koje može biti udruženo sa formiranjem krvnog uguška)
- otežano disanje, bol u grudima, oticanje lica, nakupljanje tečnosti u plućima
- zatvor, loše varenje, zapaljenje usana
- žutica, zapaljenje jetre, crvenilo kože
- osip na koži koji može da dovede do pojave teških kožnih promena kao što su plikovi i perutanje kože koje se karakteriše ravnim, crvenim regijama na koži prekrivenim malim plikovima koji se spajaju
- svrab
- gubitak kose
- bol u leđima
- bubrežna insuficijencija (slabost), krv u mokraći, promena laboratorijskih testova za procenu funkcije bubrega

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje gastrointestinalnog trakta koje dovodi do proliva povezanog sa primenom antibiotika, zapaljenje limfnih sudova
- zapaljenje tankog tkiva koje oblaže unutrašnji zid abdomena i pokriva organe trbušne duplje (trbušne maramice)
- uvećane limfne žlezde (ponekad bolne), poremećaj sistema za zgrušavanje krvi, insuficijencija koštane srži, ostale promene krvnih ćelija (povećan broj eozinofila i smanjen broj belih krvnih ćelija u krvi)

- smanjena funkcija nadbubrežne žlezde, smanjena aktivnost štitaste žlezde
- poremećaj moždane funkcije, simptomi slični Parkinsonovoj bolesti, oštećenje nerava koje dovodi do osećaja mravinjanja, bola, utrnulosti ili peckanja u rukama ili stopalima
- problemi sa ravnotežom ili koordinacijom
- otok mozga
- duple slike, ozbiljni poremećaji na nivou oka uključujući: bol i zapaljenje očiju i očnih kapaka, nevoljni pokreti oka, neuobičajeni pokreti oka, oštećenje optičkog nerva koje dovodi do oštećenja vida, oticanje optičkog diska
- oslabljen osećaj za dodir
- izmenjen osećaj ukusa
- teškoće sa sluhom, zujanje u ušima, vrtoglavica
- zapaljenje određenih unutrašnjih organa: pankreasa (gušterače) i duodenuma (dvanaestopalačnog creva), otok i zapaljenje jezika
- uvećanje jetre, insuficijencija (slabost) jetre, bolest žučne kese, kamen u žuči
- zapaljenje zglobova, zapaljenje vena ispod kože (koje može biti udruženo sa stvaranjem krvnog ugruška)
- zapaljenje bubrega, proteini u mokraći
- veoma ubrzan rad srca ili preskakanje otkucaja srca
- izmenjen zapis na elektrokardiogramu (EKG-a)
- povećan nivo holesterola u krvi, povećan nivo uree u krvi
- alergijske reakcije na koži (ponekad teške), uključujući široko rasprostranjeni osip uz stvaranje plikova i ljuštenje kože, zapaljenje kože, nagli otok (edem) vezivnog sloja kože (dermisa), potkožnog tkiva, sluzokože i tkiva ispod sluzokože, mrlje zadržane i crvene kože koje svrbe ili bole sa srebrnim ljuspicama kože, koprivnjača, opekotine od sunca ili teške kožne reakcije nakon izlaganja svetlosti ili suncu, crvenilo i iritacija kože, crvena ili ljubičasta promena boje kože kao posledica malog broja krvnih pločica, ekcem
- reakcije na mestu primene injekcije
- alergijske reakcije opasne po život

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1 000 pacijenata koji uzimaju lek):

- pojačana aktivnost štitaste žlezde
- propadanje moždane funkcije kao ozbiljna komplikacija bolesti jetre
- oštećenje optičkog nerva koje dovodi do oštećenja vida, zamagljenje rožnjače
- povećana osetljivost na svetlost praćena stvaranjem plikova
- poremećaj u kome imunološki sistem organizma napada deo perifernog nervnog sistema (*Guillain-Barre* sindrom)
- teški poremećaji srčanog ritma koji mogu biti opasni po život

Učestalost ostalih značajnih neželjenih dejstava nije poznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka), ali se moraju odmah prijaviti Vašem lekaru:

- rak kože
- zapaljenje tkiva koje okružuje kost
- crvene, ljuspaste mrlje ili oštećenja kože prstenastog oblika koje mogu biti simptom autoimune bolesti pod nazivom kožni eritematozni lupus

Reakcije za vreme primene infuzije javljaju se povremeno pri primeni leka Voramol (uključujući napade crvenila praćene osećajem vrućine, groznicu, znojenje, ubrzan rad srca i gubitak daha). Vaš lekar može da

prekine infuziju ako se jave ove reakcije.

S obzirom da je poznato da lek Voramol utiče na jetru i bubrege, Vaš lekar treba da prati funkciju Vaše jetre i bubrega putem analiza krvi. Molimo Vas da se posavetujete sa Vašim lekarom ako imate bolove u stomaku ili ako Vam je izmenjen izgled stolice.

Prijavljena je pojava raka kože kod pacijenata koji su lečeni vorikonazolom u toku dužeg vremenskog perioda.

Opekotine od sunca ili teška kožna reakcija nakon izlaganja svetlosti ili suncu su se češće javljale kod dece. Ukoliko se kod Vas ili Vašeg deteta razviju promene na koži, Vaš lekar Vas može uputiti kod dermatologa koji može nakon konsultacija odlučiti da je za Vas ili Vaše dete važno da redovno dolazite na kontrolu.

Ako neko od ovih neželjenih dejstava duže traje ili postane zabrinjavajuće, obratite se Vašem lekaru.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK VORAMOL

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Rok upotrebe:

Rok upotrebe gotovog leka pre otvaranja: 2 godine.

Nemojte koristiti lek Voramol posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje:

Lek pre otvaranja ne zahteva posebne uslove čuvanja.
Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka videti tekst ispod.

Nakon rekonstitucije i razblaženja:

Sa mikrobiološke tačke gledišta, jednom pripremljen, ovaj proizvod mora da se iskoristi odmah. Ako se lek ne iskoristi odmah, isključiva odgovornost korisnika su rok upotrebe leka i uslovi koji su ostvareni pre

primene leka, a normalno ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C (u frižideru), osim ako se priprema ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Hemijska i fizička stabilnost pokazane su u trajanju od 72 sata na sobnoj temperaturi i na temperaturi od 2 °C do 8°C.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Voramol

Aktivna supstanca:

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola

Pomoćne supstance su:

- hidroksiipropilbetadeks
- natrijum-hlorid
- hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH).

Jedan mililitar rastvora posle rekonstitucije prema uputstvu sadrži 10 mg vorikonazola.

Kako izgleda lek Voramol i sadržaj pakovanja

Izgled: beo do skoro beo lificirani prašak.

Unutrašnje pakovanje leka je providna staklena bočica tip I hidrolitičke otpornosti, zapremine 25 mL. Bočica je zapečaćena sivim gumenim čepom i zatopljena sa aluminijumskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem crvene boje.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

ALVOGEN PHARMA D.O.O., Pašnjačka bb, Barice, Plandište

Proizvođač:

ALVOGEN PHARMA D.O.O., Pašnjačka bb, Barice, Plandište, Republika Srbija **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Oktober, 2015.

Režim izdavanja leka: Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole: 515-01-02970-14-001 od 23.11.2015.

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima:

Terapijske indikacije

Vorikonazol, derivat triazola, je antimikotik širokog spektra indikovano za primenu kod odraslih i dece uzrasta 2 godine i starije za:

- Terapiju invazivne asperigiloze.
- Terapiju kandidemije kod pacijenata bez neutropenije.
- Terapiju flukonazol-rezistentnih, teških, invazivnih *Candida* infekcija (uključujući i *C. krusei*).
- Terapiju teških gljivičnih infekcija izazvanih sa *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Lek Voramol treba primenjivati primarno kod pacijenata sa progresivnim gljivičnim infekcijama koje mogu da ugroze život.

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija kod visokorizičnih primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija (eng. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

Doziranje i način primene

Doziranje

Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija treba pratiti i korigovati, ako je potrebno, pre i tokom primene vorikonazola (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Preporučuje se da se Voramol primenjuje maksimalnom brzinom od 3 mg/kg na sat, tokom 1 do 3 sata.

Lek Voramol je takođe dostupan kao film tablete od 50mg i 200mg.

Terapija

Odrasli

Terapija se mora započeti posebnim udarnim dozama i kod intravenske i kod oralne primene leka vorikonazola, da bi se već prvog dana postigle koncentracije u plazmi slične onima u ravnotežnom stanju. Zbog visoke bioraspoloživosti nakon oralne primene (96%; *videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka*), prelazak sa intravenske na oralnu primenu je moguć, ukoliko je klinički indikovano.

Detaljnije preporuke za doziranje date su u sledećoj tabeli:

	Intravenska primena	Oralna primena	
		Pacijenti telesne mase ≥ 40 kg*	Pacijenti telesne mase < 40 kg*
Udarne doze (u prvih 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
Doza održavanja (posle prvih 24 sata)	4 mg/kg dva puta dnevno	200 mg dva puta dnevno	100 mg dva puta dnevno

*Ovo se odnosi i na pacijente uzrasta 15 godina i starije

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što je kraće moguće, u zavisnosti od kliničkog i mikološkog odgovora pacijenta. Dugotrajna izloženost vorikonazolu, duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa koristi i rizika (*videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i 5.1 u Sažetku karakteristika leka*). Klinički podaci za dokazivanje bezbednosti intravenske primene hidroksipropilbetadeksa pri dugotrajnoj izloženosti su ograničeni (*videti odeljak 5.2 u sažetku karakteristika leka*).

Prilagodavanje doze (odrasli)

Ukoliko pacijent ne podnosi intravensku primenu doze od 4 mg/kg dva puta dnevno, treba smanjiti dozu na 3 mg/kg dva puta dnevno.

U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora na terapiju, doza održavanja se može povećati na 300 mg dva puta dnevno, kod oralne primene. Kod pacijenata koji imaju manje od 40 kg oralna doza može da se poveća na 150 mg dva puta dnevno

Ukoliko pacijent loše podnosi visoke doze, smanjiti oralnu dozu održavanja za 50 mg postepeno do 200 mg dva puta dnevno (ili 100 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji imaju manje od 40 kg).

U slučaju primene leka kao profilakse, pogledati tekst u nastavku.

Deca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti sa malom telesnom masom (12 do 14 godina i < 50 kg)

Vorikonazol kod mlađih adolescenata treba dozirati kao kod dece, jer je metabolizam vorikonazola kod njih sličniji metabolizmu kod dece nego kod odraslih.

Preporuke za doziranje su sledeće:

	Intravenska primena	Oralna primena
Udarne doze (u prvih 24 sata)	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
Doza održavanja (posle prvih 24 sata)	8 mg/kg dva puta dnevno	9 mg/kg dva puta dnevno (maksimalna doza je 350 mg dva puta dnevno)

Napomena: Zasnovano na populacionoj farmakokinetičkoj analizi podataka dobijenih na 112 imunokompromitovanih pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitovanih adolescenata uzrasta od 12 do < 17 godina.

Preporuka je da se terapija započne intravenskom infuzijom, a oralnu primenu vorikonazola treba razmotriti samo kada se postigne značajno kliničko poboljšanje. Treba imati u vidu da će se sa intravenskom dozom od 8 mg/kg dobiti približno 2 puta veća izloženost vorikonazolu u odnosu na onu koja se postiže sa oralnom dozom od 9 mg/kg.

Ostali adolescenti (12 do 14 godina i \geq 50 kg; 15 do 17 godina, bez obzira na telesnu masu)
Vorikonazol treba dozirati kao kod odraslih.

Prilagođavanje doze (Deca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti sa malom telesnom masom (12 do 14 godina i < 50 kg)

Ukoliko pacijent ne postiže zadovoljavajući odgovor na lečenje, intravenska doza se može postepeno povećati za 1 mg/kg. Ukoliko pacijent ne podnosi lečenje, snižavati postepeno intravensku dozu za 1 mg/kg.

Primena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 do < 12 godina sa insuficijencijom jetre ili bubrega nije ispitivana (*videti odeljke Neželjena dejstva i 5.2 u Sažetku karakteristika leka*).

Profilaksa kod odraslih i dece

Profilaksu je potrebno započeti na dan transplantacije i može da se primenjuje najduže 100 dana. Profilaksa treba da bude što je kraće moguća, u zavisnosti od rizika od razvoja invazivne gljivične infekcije (eng. *invasive fungal infection*, IFI) definisane neutropenijom ili imunosupresijom. Primena se može nastaviti najduže 180 dana nakon transplantacije u slučaju kontinuirane imunosupresije ili reakcija organizma na graft (eng. *graft versus host disease*, GvHD) (*videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka*).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja u profilaksi je isti kao i za lečenje u odgovarajućim starosnim grupama. Videti tabele za preporučeno doziranje u tekstu iznad.

Trajanje profilakse

Bezbednost i efikasnost primene vorikonazola u periodu dužem od 180 dana nije adekvatno ispitana u kliničkim ispitivanjima.

Primena vorikonazola u profilaksi u periodu dužem od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa korist/rizik (*videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i 5.1 u Sažetku karakteristika leka*). Klinički podaci za dokazivanje bezbednosti intravenske primene hidroksipropilbetadeksa pri dugotrajnoj izloženosti su ograničeni (*videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka*).

Sledeća uputstva se odnose na terapiju i na profilaksu

Prilagođavanje doze

Za primenu u profilaksi, ne preporučuje se prilagođavanje doze u slučaju izostanka efikasnosti ili neželjenih događaja povezanih sa lečenjem. U slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem, treba razmotriti prekid terapije vorikonazolom i primenu drugog antimikotika (*videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva*).

Prilagođavanje doze u slučaju istovremene primene

Rifabutin ili fenitoin mogu biti primenjeni u isto vreme sa vorikonazolom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski, dva puta dnevno, *videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*.

Efavirenz se može primeniti u isto vreme sa vorikonazolom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza smanji za 50%, tj. na 300 mg jednom dnevno. Kada se lečenje vorikonazolom prekine, treba ponovo uspostaviti početnu dozu efavirenza (*videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Primena kod starijih pacijenata

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (*videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka*).

Pacijenati sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min), dolazi do akumulacije vehikuluma iz intravenske formulacije, hidroksipropilbetadeksa. Ovim pacijentima treba primeniti oralnu formulaciju vorikonazola, osim ukoliko se nakon procene koristi i rizika ne utvrdi da je opravdano primeniti intravensku formulaciju. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti nivo kreatinina u serumu, i ukoliko dođe do njegovog porasta, treba razmotriti prelazak na oralni oblik vorikonazola (*videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka*). Primena kod pacijenata koji nisu na hemodijalizi se ne preporučuje.

Vorikonazol podleže hemodijalizi sa klirensom od 121 mL/min. Četvoročasovnom hemodijalizom se ne uklanja dovoljna količina vorikonazola koja bi opravdala prilagođavanje doze.

Intravenski vehikulum, hidroksipropilbetadeks, podleže hemodijalizi sa klirensom od $37,5 \pm 24$ mL/min.

Pacijenati sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom jetre (*Child-Pugh* klase *A* i *B*) preporučuje se primena standardnih udarnih doza vorikonazola, ali doze održavanja treba da budu upola manje za ovu populaciju pacijenata (*videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka*).

Vorikonazol nije ispitivan kod pacijenata sa teškom hroničnom cirozom jetre (*Child-Pugh* klasa *C*).

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene vorikonazola kod pacijenata sa izmenjenim vrednostima funkcionalnih testova jetre (aspartat-transaminaza [AST], alanin-transaminaza [ALT], alkalna fosfataza [ALP] ili ukupni bilirubin > 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti).

Primena vorikonazola je bila udružena sa porastom vrednosti funkcionalnih testova jetre i kliničkim znacima oštećenja jetre, kao što je žutica, tako da se ovaj lek kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre sme primenjivati samo u slučaju da se proceni da će korist za pacijenta biti veća od potencijalnog rizika. Pacijenti sa teškim oštećenjem jetre moraju biti pažljivo praćeni zbog toksičnosti leka (*videti odeljak Neželjena dejstva*).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene vorikonazola nije ustanovljena kod dece mlađe od 2 godine. Trenutno

dostupni podaci opisani su u *odeljcima Neželjena dejstva i 5.1 u Sažetku karakteristika leka*, ali se preporuke o doziranju ne mogu dati.

Klinički podaci za dokazivanje bezbednosti intravenske primene hidroksipropilbetadeksa kod pedijatrijske populacije su ograničeni.

Način primene

Lek Voramol se mora rekonstituisati i razblažiti (*videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*) pre primene u vidu intravenske infuzije. Lek nije namenjen za primenu u obliku bolus injekcije.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u *odeljku Lista pomoćnih supstanci*.

Istovremena primena sa CYP3A4 supstratima, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, pimozidom ili hinidinom, jer porast koncentracije ovih lekova u plazmi može da dovede do produženja QTc interval i retko do pojave *torsades de pointes* (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena sa rifampicinom, karbamazepinom i fenobarbitalom jer ovi lekovi verovatno dovode do značajnog smanjenja koncentracije vorikonazola u plazmi (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena standardnih doza vorikonazola sa dozama efavirenza od 400 mg jednom dnevno ili većim je kontraindikovana, zato što efavirenz u ovim dozama značajno smanjuje koncentracije vorikonazola u plazmi kod zdravih dobrovoljaca. Takođe, vorikonazol značajno povećava koncentracije efavirenza u plazmi (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija; za manje doze videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Istovremena primena sa velikim dozama ritonavira (400 mg i više dva puta na dan), zato što ritonavir u ovoj dozi značajno smanjuje koncentracije vorikonazola u plazmi kod zdravih dobrovoljaca (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija; za manje doze videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Istovremena primena sa ergot alkaloidima (ergotamin, dihidroergotamin), koji su CYP3A4 supstrati, jer povećanje koncentracije ovih lekova u plazmi može prouzrokovati ergotizam (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena sa sirolimusom, jer vorikonazol verovatno dovodi do značajnog povećanja koncentracija sirolimusa u plazmi (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena sa kantarionom (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Potreban je oprez kada se Voramol propisuje pacijentima koji su preosetljivi na druge azole (*videti odeljak Neželjena dejstva*).

Trajanje terapije

Lečenje intravenskim oblikom leka ne treba da traje duže od 6 meseci (*videti odeljak 5.3 u sažetku karakteristika leka*).

Kardiovaskularne reakcije

Primena vorikonazola je udružena sa produženjem QTc intervala. Postoje retki slučajevi pojave “*torsades de pointes*” kod pacijenata koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i faktore rizika, kao što su prethodna kardiotoksična hemioterapija, kardiomiopatija, hipokalemija i istovremena primena lekova koji su mogli doprineti pojavi ovog poremećaja. Vorikonazol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju potencijalna proaritmijaska stanja, kao što su:

- Kongenitalni ili stečeni produženi QTc interval.
- Kardiomiopatija, a posebno ako je prisutna srčana insuficijencija.
- Sinusna bradikardija.
- Postojeće simptomatske aritmije.
- Istovremena primena lekova za koje se zna da produžavaju QTc interval. Elektrolitne poremećaje, kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija treba pratiti i korigovati, ukoliko je potrebno, pre početka i za vreme terapije vorikonazolom (*videti odeljak Doziranje i način primene*). U ispitivanju sprovedenom kod zdravih dobrovoljaca ispitivao se efekat na QTc interval uz primenu pojedinačnih doza i do 4 puta većih od uobičajene dnevne doze. Ni kod jednog ispitanika nije primećeno produženje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granice od 500 milisekundi (*videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka*).

Reakcije povezane sa primenom infuzije

U toku intravenske primene vorikonazola, primećene su reakcije povezane sa primenom infuzije, pretežno napadi crvenila praćeni osećajem vrućine i mučnina. Zavisno od težine simptoma, treba razmotriti prekid terapije (*videti odeljak Neželjena dejstva*).

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima, zabeleženi su povremeni slučajevi teških hepatičnih reakcija za vreme terapije vorikonazolom (uključujući klinički hepatitis, holestazu i fulminantnu insuficijenciju jetre, uključujući i smrtnu ishodu). Primećeno je da su se slučajevi hepatotoksičnih reakcija uglavnom javljali kod pacijenata sa teškim osnovnim bolestima (uglavnom hematološki malignitet). Prolazne hepatične reakcije, uključujući hepatitis i žuticu, javljale su se kod pacijenata bez drugih poznatih faktora rizika. Oštećenje funkcije jetre je obično bilo reverzibilno nakon prekida terapije (*videti odeljak Neželjena dejstva*).

Praćenje funkcije jetre

Pacijenti koji primaju lek Voramol moraju se pažljivo pratiti zbog rizika od hepatotoksičnosti. Kliničko praćenje treba da obuhvata laboratorijsku procenu funkcije jetre (posebno AST i ALT) na početku lečenja lekom Voramol i najmanje jednom nedeljno u toku prvog meseca lečenja. Trajanje terapije treba da bude najkraće moguće; međutim, ukoliko se nakon procene odnosa korist/rizik lečenje ipak nastavi (*videti odeljak*

Doziranje i način primene), učestalost praćenja se može smanjiti na jednom mesečno ukoliko nije bilo promene u funkcionalnim testovima jetre.

Ukoliko dođe do značajnog porasta testova funkcije jetre, treba prekinuti terapiju lekom Voramol, osim ukoliko medicinska procena rizika i koristi lečenja za pacijenta opravda nastavak terapije.

Praćenje funkcije jetre treba sprovoditi i kod dece i odraslih.

Neželjene reakcije vezane za vid

Postoje izveštaji o produženim neželjenim reakcijama vezanim za čulo vida, uključujući zamućen vid, optički neuritis i edem papile (*videti odeljak Neželjena dejstva*).

Neželjene reakcije na bubrege

Akutna bubrežna insuficijencija je zapažena kod pacijenata sa teškim oboljenjima koji su primali vorikonazol. Pacijenti koji primaju vorikonazol često istovremeno primaju nefrotoksične lekove i imaju druga pridružena stanja koja mogu da rezultiraju smanjenjem bubrežne funkcije (*videti odeljak Neželjena dejstva*).

Praćenje bubrežne funkcije

Pacijente treba pratiti kako bi se uočila pojava izmenjene bubrežne funkcije. To uključuje laboratorijska ispitivanja, a naročito određivanje vrednosti kreatinina u serumu.

Praćenje funkcije pankreasa

Pacijente, posebno decu, koji imaju faktore rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna hemioterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija [HSCT]) treba intenzivno pratiti za vreme terapije lekom Voramol. U ovim kliničkim situacijama može se razmotriti praćenje vrednosti amilaze ili lipaze u serumu.

Neželjene reakcije na kožu

U teškim slučajevima, kod pacijenata je za vreme primene vorikonazola dolazilo do pojave ekfolijativnih reakcija kože, kao što je *Stevens-Johnson*-ov sindrom. U slučaju pojave osipa pacijente treba pažljivo pratiti i ukoliko dođe do progresije lezija, terapiju lekom Voramol treba prekinuti.

Pored toga, vorikonazol se povezuje sa pojavom fototoksičnosti i pseudoporfirije. Preporučuje se da svi pacijenti, uključujući decu, izbegavaju direktno izlaganje sunčevim zracima u toku terapije lekom Voramol, i da sprovede mere prevencije poput zaštitne odeće i sredstva za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom (SPF).

Dugotrajna terapija

Dugotrajna primena (lečenje ili profilaksa) duža od 180 dana (6 meseci), zahteva pažljivu procenu odnosa korist/rizik i iz tog razloga lekari treba da razmotre potrebu da se izloženost leku Voramol ograniči (*videti odeljke Doziranje i način primene i 5.1 u Sažetku karakteristika leka*). Prijavljeni su sledeći teški neželjeni događaji u vezi sa dugotrajnom primenom vorikonazola:

- Karcinom skvamoznih ćelija kože (eng. *squamous cell carcinoma, SCC*) je prijavljen kod pacijenata, od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ukoliko dođe do pojave fototoksične reakcije, treba tražiti savet multidisciplinarnog tima i uputiti pacijenta dermatologu. Treba razmotriti

prekid terapije lekom Voramol i primenu alternativnog antimikotika. Dermatološku procenu treba sprovoditi sistemski i redovno, kad god se nastavlja sa primenom leka Voramol uprkos pojavi lezija povezanih sa fototoksičnošću, da bi se obezbedila rana detekcija i terapija premalignih lezija. U slučaju otkrivanja premalignih kožnih lezija ili karcinoma svamoznih ćelija, treba prekinuti primenu leka Voramol.

- Neinfektivni periostitis sa povišenim vrednostima fluorida i alkalne fosfataze je prijavljen kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija. Ukoliko se kod pacijenata javi bol u kostima i radiološki nalazi upućuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog savetovanja, treba razmotriti prekid terapije lekom Voramol.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene ovog leka kod pedijatrijskih ispitanika mladih od 2 godine nije utvrđena (*videti odeljke Neželjena dejstva i 5.1 u Sažetku karakteristika leka*). Vorikonazol je indikovao kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 godine ili starijih. Funkciju jetre treba pratiti i kod dece i kod odraslih. Oralna bioraspoloživost vorikonazola može biti ograničena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 12 godina sa malapsorpcionim sindromom i veoma malom telesnom masom za njihov uzrast. U tom slučaju, preporučuje se intravenska primena vorikonazola.

Učestalost fototoksičnih reakcija je veća kod pedijatrijske populacije. Budući da je prijavljen razvoj SCC-a, potrebne su rigorozne mere u pogledu fotozaštite kod ove populacije pacijenata. Kod dece sa promenama fotostarenja na koži, kao što su lentigo ili pege, preporučuje se izbegavanje izlaganja suncu i dermatološko praćenje, čak i nakon prekida terapije.

Profilaksa

U slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem (hepatotoksičnost, teške kožne reakcije, uključujući fototoksičnost i SCC, teški ili produženi poremećaj vida i periostitis), mora se razmotriti prekid terapije lekom Voramol i primena alternativnih antimikotika.

Fenitoin (CYP2C9 supstrat i snažan induktor CYP450)

Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina kada se fenitoin istovremeno primenjuje sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina, osim u slučaju kada korist prevazilazi rizik (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Efavirenz (CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat)

Kada se vorikonazol primenjuje istovremeno sa efavirenzom, dozu vorikonazola treba povećati na 400 mg svakih 12 sati, a dozu efavirenza treba smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (*videti odeljke Doziranje i način primene, Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Rifabutin (snažan CYP450 induktor)

Pažljivo praćenje kompletne krvne slike i neželjenih reakcija rifabutina (npr. uveitis) se preporučuje ukoliko se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i rifabutina, osim u slučaju kada korist prevazilazi rizik (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Ritonavir (snažan CYP450 induktor, CYP3A4 inhibitor i supstrat)

Istovremenu primenu vorikonazola sa malim dozama ritonavira (100 mg dva puta dnevno) treba izbegavati, osim kada procena odnosa korist/rizik za pacijenta opravdava primenu vorikonazola (*videti odeljke Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Everolimus (CYP3A4 supstat, P-gp supstrat)

Istovremena primena vorikonazola i everolimusa se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno poveća koncentracije everolimusa. Za sada nema dovoljno podataka koji bi omogućili davanje preporuka za primenu u ovoj situaciji (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Metadon (CYP3A4 supstrat)

Kada se metadon primenjuje istovremeno sa vorikonazolom, preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti izazvanih metadonom, uključujući i produženje QTc intervala, zbog povećane koncentracije metadona. Možda će biti potrebno smanjenje doze metadona (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Opijati kratkog delovanja (CYP3A4 supstrati)

Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog delovanja slične strukture kao alfentanil i koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil) pri istovremenoj primeni sa vorikonazolom (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Pošto se poluvreme eliminacije alfentanila produžava četiri puta kada se alfentanil primenjuje istovremeno sa vorikonazolom i, s obzirom da je jedna nezavisna objavljena studija pokazala da istovremena primena vorikonazola sa fentanilom dovodi do povećanja prosečne vrednosti $PIK_{0-\infty}$ fentanila, može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa opijatima (uključujući praćenje respiratorne funkcije u dužem periodu).

Opijati dugog delovanja (CYP3A4 supstrati)

Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog delovanja koji se metabolišu putem CYP3A4 (npr. hidrokodon) kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa vorikonazolom. Može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa opijatima (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Flukonazol (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor)

Istovremena oralna primena vorikonazola i flukonazola imala je za posledicu značajno povećanje C_{max} i PIK_r vorikonazola kod zdravih ispitanika. Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ako se vorikonazol primenjuje posle flukonazola (*videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Sadržaj natrijuma:

Svaka bočica leka Voramol sadrži 88,74 mg natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vorikonazol se metaboliše putem citohrom P450 izoenzima CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4 i inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu da povećaju, a njihovi induktori smanje koncentracije

vorikonazola u plazmi, a vorikonazol ima potencijal da poveća koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP450 izoenzima.

Ako nije navedeno drugačije, ispitivanja interakcija lekova su sprovedena na zdravim odraslim ispitanicima muškog pola koji su oralno primali 200 mg vorikonazola, dva puta dnevno pri ponovljenom doziranju do postizanja stanja ravnoteže. Ovi rezultati su značajni i za druge populacije i načine primene.

Vorikonazol se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove za koje se zna da produžavaju QTc interval. Kako vorikonazol može da poveća koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu preko CYP3A4 izoenzima (neki antihistaminici, hinidin, cisaprid, pimozid) njihova istovremena primena je kontraindikovana (*videti tekst u nastavku i odeljak Kontraindikacije*).

Tabela interakcija

Interakcije vorikonazola sa drugim lekovima prikazane su u sledećoj tabeli. Smer strelice za svaki farmakokinetički parametar se zasniva na 90%-tnom intervalu poverenja geometrijske srednje vrednosti, gde je (\leftrightarrow) u okviru, (\downarrow) ispod ili (\uparrow) iznad raspona od 80-125%. Zvezdica (*) ukazuje na uzajamnu interakciju. PIK_{τ} predstavlja površinu ispod krive u okviru doznog intervala, PIK_t površinu ispod krive od nultog trenutka do trenutka detekcije i $PIK_{0-\infty}$ površinu ispod krive od nultog trenutka do beskonačnosti.

Interakcije su u tabeli prikazane sledećim redosledom: kontraindikacije, interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze i pažljivo kliničko i/ili biološko praćenje i na kraju slučajevi kod kojih nema značajne farmakokinetičke interakcije, ali mogu biti od kliničkog interesa u okviru terapijske oblasti.

Lek <i>[Mehanizam interakcije]</i>	Interakcija Promene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istovremenu primenu
Astemizol, cisaprid, pimozid, hinidin i terfenadin <i>[CYP3A4 supstrati]</i>	Iako nije ispitivano, povećane koncentracije ovih lekova u plazmi mogu da prouzrokuju produženje QTc intervala i retku pojavu <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindikovano (<i>videti odeljak Kontraindikacije</i>)
Karbamazepin i barbiturati dugog delovanja (npr. fenobarbital, mefobarbital) <i>[snažni CYP450 induktori]</i>	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog delovanja verovatno značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindikovano (<i>videti odeljak Kontraindikacije</i>)
Efavirenz (ne-nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) <i>[CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat]</i>		Primena standardne doze vorikonazola sa dozom efavirenza od 400 mg jednom dnevno ili većom je kontraindikovana (<i>videti odeljak Kontraindikacije</i>).
Efavirenz 400 mg jednom dnevno istovremeno primenjen sa 200mg vorikonazola dva puta dnevno*	Efavirenz C_{max} \uparrow 38% Efavirenz PIK_{τ} \uparrow 44% Vorikonazol C_{max} \downarrow 61% Vorikonazol PIK_{τ} \downarrow 77%	Vorikonazol se može primenjivati istovremeno sa

<p>Efavirenz 300 mg jednom dnevno, istovremeno primenjen sa 400 mg vorikonazola dva puta dnevno*</p>	<p>U poređenju sa efavirenzom 600 mg jednom dnevno, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz PIK_{τ} ↑17%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑23% Vorikonazol PIK_{τ} ↓7%</p>	<p>efavirenzom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg dva puta dnevno i doza efavirenza smanji na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (videti odeljak Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</p>
<p>Ergot alkaloidi (npr. ergotamin i dihidroergotamin) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)</p>
<p>Rifabutin [snažni CYP450 induktor]</p> <p>300 mg jednom dnevno</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 350 mg dva puta dnevno)*</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓69% Vorikonazol PIK_{τ} ↓78%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↓4% Vorikonazol PIK_{τ} ↓32%</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑195% Rifabutin PIK_{τ} ↑331%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑104% Vorikonazol PIK_{τ} ↑87%</p>	<p>Istovremenu primenu vorikonazola i rifabutina treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Doza održavanja vorikonazola može se povećati na 5 mg/kg intravenski, dva puta dnevno ili sa 200 mg na 350 mg oralno, dva puta dnevno (100 mg do 200 mg oralno, dva puta dnevno kod pacijenata čija je telesna masa manja od 40 kg) (videti odeljak Doziranje i način primene). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i neželjenih reakcija rifabutina (npr. uveitis) kada se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom.</p>
<p>Rifampicin (600 mg jednom dnevno) [snažni CYP450 induktor]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓93% Vorikonazol PIK_{τ} ↓96%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažni CYP450 induktor;</p>		<p>Istovremena primena vorikonazola sa velikim dozama ritonavira (400 mg</p>

<p><i>CYP3A4 inhibitor i supstrat]</i></p> <p>Velike doze (400 mg dva puta dnevno)</p> <p>Male doze (100 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol C_{max} ↓66% Vorikonazol PIK_{τ} ↓82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓25% Ritonavir PIK_{τ} ↓13% Vorikonazol C_{max} ↓24% Vorikonazol PIK_{τ} ↓39%</p>	<p>i više, dva puta dnevno) je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).</p> <p>Istovremenu primenu vorikonazola sa malim dozama ritonavira (100 mg dva puta dnevno) treba izbegavati, osim kada procena odnosa korist/rizik za pacijenta opravdava primenu vorikonazola.</p>
<p>Kantarion [<i>CYP450 induktor; P-gp induktor]</i></p> <p>300 mg tri puta dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg u pojedinačnoj dozi)</p>	<p>U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Vorikonazol $PIK_{0-\infty}$ ↓59%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)</p>
<p>Everolimus [<i>CYP3A4 supstrat, P-gp supstrat]</i></p>	<p>Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol značajno povećati koncentracije everolimusa u plazmi.</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola sa everolimusom se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno poveća koncentracije everolimusa (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).</p>
<p>Flukonazol (200 mg jednom dnevno) [<i>CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor]</i></p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑57% Vorikonazol PIK_{τ} ↑79% Flukonazol C_{max} nije utvrđeno Flukonazol PIK_{τ} nije utvrđeno</p>	<p>Nije utvrđena smanjena doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ako se vorikonazol primenjuje nakon flukonazola.</p>
<p>Fenitoin [<i>CYP2C9 supstrat i snažni CYP450 induktor]</i></p> <p>300 mg jednom dnevno</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓49% Vorikonazol PIK_{τ} ↓69%</p>	<p>Istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Preporučuje se pažljivo praćenje nivoa fenitoina u plazmi.</p>

<p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Fenitoin C_{max} ↑67% Fenitoin PIK_{τ} ↑81% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑34% Vorikonazol PIK_{τ} ↑39%</p>	<p>Fenitoin može da se primeni istovremeno sa vorikonazolom, ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski dva puta dnevno ili sa 200 mg na 400 mg oralno, dva puta dnevno (100 mg do 200 mg oralno, dva puta dnevno kod pacijenata čija je telesna masa manja od 40 kg) (videti odeljak <i>Doziranje i način primene</i>).</p>
<p>Antikoagulansi</p> <p>Varfarin (30 mg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa 300 mg vorikonazola dva puta dnevno) <i>[CYP2C9 supstrat]</i></p> <p>Ostali oralni kumarinski lekovi (npr. fenprokumon, acenokumarol) <i>[CYP2C9 i CYP3A4 supstrati]</i></p>	<p>Maksimalno produženje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko.</p> <p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentracije kumarina u plazmi što može dovesti do produženja protrombinskog vremena.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili nekog drugog odgovarajućeg antikoagulacionog testa, i prema tome prilagođavanje doze antikoagulansa.</p>
<p>Benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[CYP3A4 supstrati]</i></p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije benzodiazepina u plazmi koji se metabolišu preko CYP3A4 i time produžiti sedativni efekat.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.</p>
<p>Imunosupresivi <i>[CYP3A4 supstrati]</i></p> <p>Sirolimus (2 mg pojedinačna doza)</p> <p>Ciklosporin (kod primalaca presađenog bubrega stabilnog stanja)</p>	<p>U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Sirolimus C_{max} ↑6,6 puta Sirolimus $PIK_{0-\infty}$ ↑11 puta</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑13% Ciklosporin PIK_{τ} ↑70%</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola i sirolimusa je kontraindikovana (videti odeljak <i>Kontraindikacije</i>).</p> <p>Kada se počne terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju ciklosporin preporučuje se da se doza ciklosporina prepolovi i nivo ciklosporina pažljivo</p>

<p>koji primaju hroničnu terapiju ciklosporinom)</p> <p>Takrolimus (0.1 mg/kg pojedinačna doza)</p>	<p>Takrolimus C_{max} ↑117% Takrolimus PIK_{τ} ↑221%</p>	<p>prati. Povećani nivoi ciklosporina povezuju se sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, nivoi ciklosporina se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p> <p>Kada se počne sa primenom vorikonazola kod pacijenata koji već primaju takrolimus, preporučuje se da se doza takrolimusa smanji na trećinu od osnovne doze i da se nivo takrolimusa pažljivo prati. Povećani nivoi takrolimusa povezuju se sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, nivoi takrolimusa se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p>
<p>Opijati dugog delovanja <i>[CYP3A4 supstrati]</i></p> <p>Oksikodon (10 mg pojedinačna doza)</p>	<p>U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Oksikodon C_{max} ↑1,7 puta Oksikodon $PIK_{0-\infty}$ ↑3,6 puta</p>	<p>Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog delovanja koji se metabolišu putem CYP3A4 (npr. hidrokodon). Može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa opijatima.</p>
<p>Metadon (32-100 mg jednom dnevno) <i>[CYP3A4 supstrat]</i></p>	<p>R-metadon (aktivan) C_{max} ↑31% R-metadon (aktivan) PIK_{τ} ↑47% S-metadon C_{max} ↑65% S-metadon PIK_{τ} ↑103%</p>	<p>Preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koja je povezana sa metadonom, uključujući produženje QTc intervala. Možda će biti potrebni smanjiti dozu metadona.</p>

<p>Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) <i>[CYP2C9 supstrati]</i></p> <p>Ibuprofen (400 mg pojedinačna doza)</p> <p>Diklofenak (50 mg pojedinačna doza)</p>	<p>S-Ibuprofen C_{max} ↑20% S-Ibuprofen $PIK_{0-\infty}$ ↑100%</p> <p>Diklofenak C_{max} ↑114% Diklofenak $PIK_{0-\infty}$ ↑78%</p>	<p>Preporučuje se često praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti koja je povezana sa primenom NSAIL. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL.</p>
<p>Omeprazol (40 mg jednom dnevno)* <i>[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 i CYP3A4 supstrat]</i></p>	<p>Omeprazol C_{max} ↑116% Omeprazol PIK_{τ} ↑280% Vorikonazol C_{max} ↑15% Vorikonazol PIK_{τ} ↑41%</p> <p>Vorikonazol može da inhibira i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi.</p>	<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze vorikonazola.</p> <p>Kada se započne terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se da se prepolovi doza omeprazola.</p>
<p>Oralni kontraceptivi* <i>[CYP3A4 supstrat; CYP2C19 inhibitor]</i></p> <p>Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg jednom dnevno)</p>	<p>Etinilestradiol C_{max} ↑36% Etinilestradiol PIK_{τ} ↑61% Noretisteron C_{max} ↑15% Noretisteron PIK_{τ} ↑53% Vorikonazol C_{max} ↑14% Vorikonazol PIK_{τ} ↑46%</p>	<p>Preporučuje se praćenje neželjenih reakcija povezanih sa oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane sa primenom vorikonazola.</p>
<p>Opijati kratkog delovanja <i>[CYP3A4 supstrati]</i></p> <p>Alfentanil (20 mikrograma/kg pojedinačna doza, sa istovremeno primenjenim naloksonom)</p> <p>Fentanil (5 mikrograma/kg pojedinačna doza)</p>	<p>U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Alfentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑6-puta</p> <p>U nezavisnom objavljenom ispitivanju, Fentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑1,34-puta</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog delovanja slične strukture kao alfentanil koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuje se detaljno i često praćenje zbog moguće respiratorne depresije i drugih neželjenih reakcija povezanih sa opijatima</p>
<p>Statini (npr. lovastatin) <i>[CYP3A4 supstrati]</i></p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije statina u plazmi koji se metabolišu preko CYP3A4 i može dovesti do rabdmiolize.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze statina.</p>

Derivati sulfoniluree (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [CYP2C9 supstrati]	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije derivata sulfoniluree u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree.
Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [CYP3A4 supstrati]	Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaze (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [CYP3A4 supstrati i inhibitori]	Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> ispitivanja ukazuju da vorikonazol može da inhibira metabolizam inhibitora HIV proteaze, kao i da metabolizam vorikonazola može biti inhibiran inhibitorima HIV proteaze.	Možda će biti potrebno pažljivo pratiti pacijenta u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4 supstrati, inhibitori ili CYP450 induktori]	Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> ispitivanja pokazuju da NNRTI mogu inhibirati metabolizam vorikonazola, kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI. Nalazi o efektu efavirenza na vorikonazol ukazuju na to da metabolizam vorikonazola može biti indukovano primenom NNRTI.	Možda će biti potrebno pažljivo pratiti pacijenta u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.
Cimetidin (400 mg dva puta dnevno) [nespecifični CYP450 inhibitor i povećava pH u želucu]	Vorikonazol C_{max} ↑18% Vorikonazol PIK_{τ} ↑23%	Nije potrebno prilagođavanje doze
Digoksin (0,25 mg jednom dnevno) [P-gp supstrat]	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin PIK_{τ} ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Indinavir (800 mg tri puta dnevno) [CYP3A4 inhibitor i supstrat]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir PIK_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol PIK_{τ} ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Makrolidni antibiotici Eritromicin (1 g dva puta dnevno) [CYP3A4 inhibitor] Azitromicin (500 mg jednom dnevno)	Vorikonazol C_{max} i PIK_{τ} ↔ Vorikonazol C_{max} i PIK_{τ} ↔ Efekat vorikonazola na eritromicin kao i na azitromicin nije poznat.	Nije potrebno prilagođavanje doze
Mikofenolna kiselina (1 g pojedinačna doza) [supstrat UDP-glukuronil	Mikofenolna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolna kiselina PIK_t ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze

<i>transferaze]</i>		
Prednizolon (60 mg pojedinačna doza) <i>[CYP3A4 supstrat]</i>	Prednizolon C_{max} ↑11% Prednizolon $PIK_{0-\infty}$ ↑34%	Nije potrebno prilagodavanje doze
Ranitidin (150 mg dva puta dnevno) <i>[povećava pH u želucu]</i>	Vorikonazol C_{max} i PIK_{τ} ↔	Nije potrebno prilagodavanje doze

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primeni vorikonazola kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (*videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka*). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Voramol se ne sme primenjivati za vreme trudnoće, osim ukoliko korist za majku jasno ne prevazilazi mogući rizik za plod.

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju uvek da primene efikasnu kontracepciju za vreme terapije.

Dojenje

Izlučivanje vorikonazola u majčino mleko nije ispitivano. Dojenje se mora prekinuti pre početka lečenja lekom Voramol.

Fertilitet

U ispitivanju na životinjama nije pokazano oštećenje plodnosti mužjaka i ženki pacova (*videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka*).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Voramol ima umereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama. Može prouzrokovati prolazne i reverzibilne promene vida, uključujući zamućenje vida, izmenjenu/pojačanu vizuelnu percepciju i/ili fotofobiju. Pacijenti moraju da izbegavaju potencijalno rizične situacije, kao što su vožnja ili upravljanje mašinama za vreme trajanja ovih simptoma.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil vorikonazola se bazira na integrativnoj bazi podataka o bezbednosti primene sa više od 2000 ispitanika (uključujući 1655 pacijenata u terapijskim ispitivanjima i 279 pacijenata u ispitivanjima profilakse). Ona predstavlja heterogenu populaciju, koja sadrži pacijente sa hematološkim malignitetima, pacijente sa HIV infekcijom sa ezofagealnom kandidijazom i refraktnim gljivičnim infekcijama, pacijente

bez neutropenije sa kandidemijom ili aspergilozom i zdrave dobrovoljce. Kod 705 pacijenata terapija vorikonazolom je trajala duže od 12 nedelja, od kojih je njih 164 primalo vorikonazol duže od 6 meseci.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile smetnje u vidu, povišena temperatura, osip, povraćanje, mučnina, dijareja, glavobolja, periferni edemi, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, respiratorni distres i bol u stomaku.

Težina ovih neželjenih reakcija je uglavnom blaga do umerena. Nisu otkrivene klinički značajne razlike kada su se podaci o bezbednosti primene analizirali prema godinama, rasi ili polu.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

S obzirom da je većina ispitivanja bila otvorenog tipa, u sledećoj tabeli su navedene neželjene reakcije svih uzroka, klasifikovane prema organskim sistemima i učestalosti.

Kategorije učestalosti su izražene kao: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$); nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana odgovarajućim redosledom po kriterijumu opadajuće ozbiljnosti.

Neželjena dejstva prijavljena kod ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasifikacija po sistemima organa	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	
Česte	Gastroenteritis, sinuzitis, gingivitis
Povremene	Pseudomembranozni kolitis, limfangitis, peritonitis
Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznate	Karcinom skvamoznih ćelija*
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Česte	Agranulocitoza, pancitopenija, trombocitopenija, anemija
Povremene	Diseminovana intravaskularna koagulacija, depresija koštane srži, leukopenija, limfadenopatija, eozinofilija
Imunološki poremećaji	
Česte	Hipersenzitivnost
Povremene	Anafilaktoidna reakcija
Endokrinološki poremećaji	
Povremene	Insuficijencija nadbubrega, hipotireoidizam

Retke	Hipertireoidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma česte	Periferni edem
Česte	Hipoglikemija, hipokalemija, hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	
Česte	Depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, konfuzno stanje
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma česte	Glavobolja
Česte	Konvulzija, tremor, parestezija, hipertoniya, somnolencija, sinkopa, vrtoglavica
Povremene	Edem mozga, encefalopatija, ekstrapiramidalni sindrom, periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija, nistagmus
Retke	Hepatična encefalopatija, <i>Guillain-Barre</i> sindrom
Poremećaji na nivou oka	
Veoma česte	Poremećaji vida (uključujući zamućen vid [<i>videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>], hromatopsiju i fotofobiju)
Česte	Krvarenje u retini
Povremene	Okulogirna kriza, poremećaji optičkog živca (uključujući optički neuritis, <i>videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), edem papile (<i>videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>), skleritis, blefaritis, diplopija
Retke	Atrofija optičkog nerva, zamućenje kornee
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	
Povremene	Hipoakuzija, vertigo, tinitus
Kardiološki poremećaji	
Česte	Supraventrikularne aritmije, tahikardija, bradikardija
Povremene	Ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija
Retke	<i>Torsades de pointes</i> , kompletni atrioventrikularni blok, blok grane Hisovog snopa, nodalni ritam

Vaskularni poremećaji	
Česte	Hipotenzija, flebitis
Povremene	Tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma česte	Respiratorni distres
Česte	Akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma česte	Bol u stomaku, mučnina, povraćanje, dijareja
Česte	Dispepsija, konstipacija, heilitis
Povremene	Pankreatitis, duodenitis, glositis, otečen jezik
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma česte	Izmenjene vrednosti testova funkcije jetre (uključujući AST, ALT, alkalnu fosfatazu, gama-glutamil transpeptidazu [GGT], laktat dehidrogenazu [LDH], bilirubin)
Česte	Žutica, holestatska žutica, hepatitis
Povremene	Insuficijencija jetre, hepatomegalija, holecistitis, holelitijaza
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	
Veoma česte	Osip
Česte	Eksfolijativni dermatitis, makulopapularni osip, pruritis, alopecija, eritem
Povremene	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, eritema multiforme, angioedem, psorijaza, urtikarija, alergijski dermatitis, fototoksičnost, makularni osip, papularni osip, purpura, ekcem
Retke	Pseudoporfirija, alergijska reakcija na koži koja se javlja na istoj lokalizaciji pri ponovljenoj primeni leka (<i>fixed drug eruption</i>)
Nepoznate	Kožni eritematozni lupus*
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	
Česte	Bol u leđima
Povremene	Artritis
Nepoznate	Periostitis*

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	
Česte	Akutna renalna insuficijencija, hematurija
Povremene	Renalna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma česte	Pireksija
Česte	Bol u grudima, otok lica, astenija, bolest slična gripu, jeza
Povremene	Reakcija na mestu primene
Laboratorijska ispitivanja	
Česte	Povećana vrednost kreatinina u krvi
Povremene	Produžen QTc interval na EKG-u, povećana vrednost uree u krvi, povećana vrednost holesterola u krvi

*Neželjeni događaji zabeleženi nakon stavljanja leka u promet

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji vida

Oštećenja vida sa vorikonazolom bila su veoma česta u kliničkim ispitivanjima. U terapijskim ispitivanjima, poremećaji vida povezani sa primenom vorikonazola bili su veoma česti. U ovim ispitivanjima, kratkotrajna, kao i dugotrajna terapija, izaziva kod približno 21% ispitanika izmenjenu/pojačanu vizuelnu percepciju, zamućen vid, promenu percepcije boje ili fotofobiju. Ovi poremećaji vida su bili prolazni i potpuno reverzibilni, a većina ih se spontano povukla u toku 60 minuta i nisu primećeni klinički značajni dugotrajni poremećaji vida. Postoje dokazi da su pri ponovnoj primeni doza vorikonazola ovi poremećaji slabili. Poremećaji vida su uglavnom bili blagi, retko su rezultirali prekidom terapije i nisu bili povezani sa dugoročnim posledicama. Poremećaji vida mogu biti udruženi sa većom koncentracijom leka u plazmi i/ili većim dozama.

Mehanizam dejstva je nepoznat, iako je mesto njihovog nastanka najverovatnije u retini. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima kod kojih je ispitivan uticaj vorikonazola na funkciju retine, vorikonazol je prouzrokovao smanjenje amplitude talasa na elektoretinogramu (ERG). ERG meri električnu sprovodljivost retine. ERG promene nisu se pogoršavale tokom 29 dana primene leka i bile su u potpunosti reverzibilne po prekidu terapije vorikonazolom.

Postoje postmarketinški izveštaji o produženim neželjenim događajima na čulo vida (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Kožne reakcije

Kožne reakcije bile su česte kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa vorikonazolom, ali ovi pacijenti su imali druge teške osnovne bolesti i primali su istovremeno više lekova. Većina osipa koji su se javili bili su blage do umerene težine. Kod pacijenata su se za vreme primene vorikonazola retko

javljale teške kožne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson*–ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i eritema multiforme.

Pacijenta kod koga se javi osip treba pažljivo pratiti, a primenu leka Voramol obustaviti u slučaju progresije lezija. Prijavljene su i fotosenzitivne reakcije, naročito za vreme dugotrajne terapije (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Prijavljeni su i slučajevi karcinoma skvamoznih ćelija kože kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji vorikonazolom; mehanizam još uvek nije utvrđen (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Funkcionalni testovi jetre

Ukupna incidenca klinički značajnih poremećaja vrednosti transaminaza u kliničkim ispitivanjima vorikonazola iznosila je 13,5% (258/1918) ispitanika lečenih vorikonazolom. Moguće je da su poremećaji testova funkcije jetre bili povezani sa većim koncentracijama u plazmi i/ili većim dozama. Većina odstupanja od normalnih vrednosti funkcionalnih testova jetre normalizuje se nastavkom terapije, bez prilagođavanja doze ili nakon prilagođavanja doze, uključujući i prekid terapije. Kod pacijenata koji imaju druge ozbiljne osnovne bolesti primena vorikonazola bila je povremeno udružena sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti. Ovo uključuje slučajeve žutice i retko slučajeve hepatitisa i hepatične insuficijencije koja može imati smrtni ishod (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Reakcije povezane sa infuzijom

Kod zdravih dobrovoljaca je za vreme intravenske infuzije vorikonazola nastupila pojava anafilaktoidnih reakcija, uključujući napade crvenila praćene osećajem vrućine, groznicu, znojenje, tahikardiju, stezanje u grudima, dispneju, nesvesticu, mučninu, svrab i osip. Simptomi su se pojavili odmah po započinjanju infuzije (*videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Profilaksa

U otvorenom, komparativnom, multicentričnom ispitivanju, u kome su poređeni vorikonazol i itraconazol kao primarna profilaksa kod odraslih pacijenata i adolescenata primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija, bez ranije potvrđene ili moguće invazivne gljivične infekcije, pravljen je trajni prekid lečenja vorikonazolom zbog neželjenih događaja kod 39,3% pacijenata u odnosu na 39,6% pacijenata u grupi koja je primala itraconazol. Neželjeni događaji na jetri izazvani lečenjem rezultirali su trajnim prekidom primene ispitivanog leka kod 50 pacijenata (21,4%) lečenih vorikonazolom i 18 pacijenata (7,1%) lečenih itraconazolom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost vorikonazola ispitivana je kod 285 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 2 do < 12 godina, koji su primali vorikonazol u farmakokinetičkim ispitivanjima (127 pedijatrijskih pacijenata) i u okviru "compassionate use" programa (158 pedijatrijskih pacijenata). Profil neželjenih reakcija kod ovih 285 pedijatrijskih pacijenata bio je sličan kao kod odraslih. Postmarketinški podaci ukazuju na to da se reakcije na koži (naročito eritem) mogu češće javiti u pedijatrijskoj populaciji u poređenju sa odraslima. Kod 22 pacijenta mlađa od 2 godine koji su primali vorikonazol u okviru "compassionate use" programa, prijavljene su sledeće neželjene reakcije (za koje povezanost sa vorikonazolom ne može biti isključena): fotosenzitivne reakcije (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povećanje vrednosti bilirubina u krvi (1), povišene vrednosti enzima jetre (1), osip (1) i edem papile (1). U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi pankreatitisa kod pedijatrijskih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima zabeležena su 3 slučajna predoziranja. Sva su zabeležena kod dece, koja su primila do pet puta veću dozu vorikonazola od preporučene intravenske doze. Prijavljena je samo jedna neželjena reakcija fotofobije u trajanju od 10 minuta. Antidot za vorikonazol nije poznat.

Vorikonazol se uklanja hemodijalizom sa klirensom od 121 mL/min. Vehikulum u intravenskoj formaciji, hidroksipropilbetadeks, se uklanja hemodijalizom sa klirensom od $37,5 \pm 24$ mL/min. Kod predoziranja, hemodijaliza može pomoći za uklanjanje vorikonazola i hidroksipropilbetadeksa iz organizma

Lista pomoćnih supstanci

- hidroksipropilbetadeks
- natrijum-hlorid
- hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH)

Inkompatibilnost

Infuzija vorikonazola ne sme da se primenjuje preko iste linije ili kanile zajedno sa drugim intravenskim lekovima. Kada se infuzija lekom Voramol završi, ta linija može da se koristi za primenu drugih intravenskih lekova.

Preparati krvi i koncentrovani rastvori elektrolita za kratkotrajnu infuziju: Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija treba korigovati pre početka terapije vorikonazolom (*videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Voramol se ne sme primenjivati istovremeno sa bilo kojim preparatima krvi ili bilo kojom kratkotrajnom infuzijom koncentrovanih rastvora elektrolita, čak iako dve infuzije idu preko odvojenih linija.

Totalna parenteralna ishrana: Totalna parenteralna ishrana (TPI) ne mora da se prekida u slučaju istovremene primene sa lekom Voramol, ali je potrebno da se za njenu infuziju koristi odvojena linija. Ako se primenjuje kroz kateter sa višestrukim lumenom, za primenu TPI treba da se koristi odvojeni ulaz od onog koji se koristi

za lek Voramol. Voramol se ne sme razblaživati sa infuzijom 4,2% natrijum-bikarbonata. Kompatibilnost sa drugim koncentracijama je nepoznata.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Rok upotrebe

Rok upotrebe gotovog leka pre otvaranja: 2 godine.

Nakon rekonstitucije i razblaženja:

Sa mikrobiološke tačke gledišta, jednom pripremljen, ovaj proizvod mora da se iskoristi odmah. Ako se lek ne iskoristi odmah, isključiva odgovornost korisnika su rok upotrebe leka i uslovi koji su ostvareni pre primene leka, a normalno ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C (u frižideru), osim ako se priprema ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Hemijska i fizička stabilnost pokazane su u trajanju od 72 sata na sobnoj temperaturi i na temperaturi od 2 °C do 8°C.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je providna staklena bočica tip I hidrolitičke otpornosti, zapremine 25 mL. Bočica je zapečaćena sivim gumenim čepom i zatopljena sa aluminijumskom kapicom i plastičnim *flip-off* poklopcem crvene boje.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljen lek ili otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

Prašak se rekonstituiše sa 19 mL vode za injekcije ili 19 mL 0,9% rastvorom natrijum-hlorida da bi se dobila ekstraktabilna zapremina od 20 mL bistrog koncentrovanog rastvora koji sadrži 10 mg/mL vorikonazola. Odbaciti bočicu leka Voramol, ako vakuum ne dozvoljava da se rastvarač ubrizga u bočicu. Preporučuje se da se koriste standardni špricevi od 20 mL (neautomatski) da bi bili sigurni da je ubrizgana tačna količina (19 mL) vode za injekcije ili (9 mg/mL [0,9%]) rastvora za infuziju natrijum-hlorida. Ovaj lek je samo za jednokratnu upotrebu i neiskorišćeni rastvor treba odbaciti. Samo bistar rastvor, bez čestica može da se koristi.

Za primenu, potrebne zapremine rekonstituisanog koncentrovanog rastvora se dodaju u preporučene kompatibilne rastvore za infuziju (detaljnije su navedeni u nastavku), da bi se pripremila finalna koncentracija vorikonazola u rastvoru od 0,5 - 5 mg/mL.

Potrebne zapremine koncentrovanog rastvora leka Voramol od 10 mg/mL

Telesna masa (kg)	Zapremina koncentrovanog rastvora leka Voramol (10 mg/mL) potrebna za:				
	dozu od 3 mg/kg (broj bočica)	dozu od 4 mg/kg (broj bočica)	dozu od 6 mg/kg (broj bočica)	dozu od 8 mg/kg (broj bočica)	dozu od 9 mg/kg (broj bočica)
10	-	4,0 mL (1)	-	8,0 mL (1)	9,0 mL (1)
15	-	6,0 mL (1)	-	12,0 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8,0 mL (1)	-	16,0 mL (1)	18,0 mL (1)
25	-	10,0 mL (1)	-	20,0 mL (1)	22,5 mL (2)
30	9,0 mL (1)	12,0 mL (1)	18,0 mL (1)	24,0 mL (2)	27,0 mL (2)
35	10,5 mL (1)	14,0 mL (1)	21,0 mL (2)	28,0 mL (2)	31,5 mL (2)
40	12,0 mL (1)	16,0 mL (1)	24,0 mL (2)	32,0 mL (2)	36,0 mL (2)
45	13,5 mL (1)	18,0 mL (1)	27,0 mL (2)	36,0 mL (2)	40,5 mL (3)
50	15,0 mL (1)	20,0 mL (1)	30,0 mL (2)	40,0 mL (2)	45,0 mL (3)
55	16,5 mL (1)	22,0 mL (2)	33,0 mL (2)	44,0 mL (3)	49,5 mL (3)
60	18,0 mL (1)	24,0 mL (2)	36,0 mL (2)	48,0 mL (3)	54,0 mL (3)
65	19,5 mL (1)	26,0 mL (2)	39,0 mL (2)	52,0 mL (3)	58,5 mL (3)
70	21,0 mL (2)	28,0 mL (2)	42,0 mL (3)	-	-
75	22,5 mL (2)	30,0 mL (2)	45,0 mL (3)	-	-
80	24,0 mL (2)	32,0 mL (2)	48,0 mL (3)	-	-
85	25,5 mL (2)	34,0 mL (2)	51,0 mL (3)	-	-
90	27,0 mL (2)	36,0 mL (2)	54,0 mL (3)	-	-
95	28,5 mL (2)	38,0 mL (2)	57,0 mL (3)	-	-
100	30,0 mL (2)	40,0 mL (2)	60,0 mL (3)	-	-

Rekonstituisani rastvor može da se razblaži sa:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida za infuziju
- rastvor *Compound* natrijum-laktat za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze za intravensku infuziju i Ringerov rastvor sa laktatom za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze za intravensku infuziju i 0,45% rastvor natrijum-hlorida za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze u 20 mEq kalijum-hloridu za intravensku infuziju
- 0,45% natrijum-hlorid za intravensku infuziju
- 5% rastvor glukoze i 0,9% rastvor natrijum-hlorida za intravensku infuziju

Kompatibilnost vorikonazola sa drugim rastvaračima koji nisu opisani iznad ili u odeljku Inkompatibilnost je nepoznata.