

UPUTSTVO ZA LEK

Vortimal, 200 mg, prašak za rastvor za infuziju
vorikonazol

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Vortimal i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Vortimal
3. Kako se primenjuje lek Vortimal
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Vortimal
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Vortimal i čemu je namenjen

Lek Vortimal sadrži aktivnu supstancu vorikonazol. Vortimal je antigljivični lek. Deluje tako što ubija gljivice koje uzrokuju infekcije 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 *Aspergillus* vrste),
- kandidemijom (drugi tip gljivične infekcije koju prouzrokuju vrste *Candida*) kod pacijenata bez neutropenije (pacijenata koji nemaju neuobičajeno mali broj belih krvnih zrnaca),
- ozbiljnim invazivnim infekcijama koje prouzrokuju *Candida* vrste kada je gljivica rezistentna (otporna) na flukonazol (drugi antigljivični lek),
- ozbiljnim gljivičnim infekcijama koje prouzrokuju *Scedosporium* ili *Fusarium* vrste (dve različite vrste gljivica).

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

Prevenција gljivičnih infekcija kod visokorizičnih primaoca transplantata koštane srži.

Ovaj lek se primenjuje isključivo pod nadzorom lekara.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Vortimal

Lek Vortimal ne smete primati:

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

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

Sledeće lekove ne smete da uzimate tokom terapije lekom Vortimal:

- Terfenadin (koristi se za alergiju)
- Astemizol (koristi se za alergiju)
- Cisaprid (koristi se za stomadne tegobe)
- Pimozid (koristi se za terapiju psihičkih oboljenja)
- Hinidin (koristi se za lečenje poremećaja 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 lečenje teške nesanice i epileptičnih napada)
- Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin; koriste se kod migrene)
- Sirolimus (koristi se kod transplantacija)
- Ritonavir (koristi se za lečenje HIV-a) u dozama od 400 mg i većim, dva puta dnevno
- Kantarion (biljni preparat)

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Vortimal:

- ukoliko ste imali alergijsku reakciju na druge azole,
- ukoliko bolujete ili ste bolovali od oboljenja jetre. Ukoliko imate oboljenje jetre, lekar Vam može propisati manju dozu leka Vortimal. Takođe, Vaš lekar će pratiti funkciju jetre tokom lečenja lekom Vortimal putem laboratorijskih analiza krvi.

- ukoliko Vam je poznato da bolujete od kardiomiopatije, nepravilnog srčanog ritma, usporenog srčanog ritma ili izmenjenog EKG zapisa koji se naziva „sindrom produženog QTc intervala“.

Izbegavajte sunčevu svetlost i izlaganje suncu u toku lečenja. Važno je da zaštitite delove kože koji su izloženi suncu i da koristite kreme 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 Vortimal:

- recite odmah Vašem lekaru u slučaju pojave:
 - opekotina od sunca,
 - teškog osipa ili plikova na koži,
 - osetite bol u kostima.

Ukoliko se jave gorenavedeni poremećaji na koži, 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 Vortimal može razviti rak kože.

Vaš lekar treba da kontroliše funkciju jetre i bubrega putem laboratorijskih analiza krvi.

Deca i adolescenti

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

Drugi lekovi i Vortimal

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

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

Recite Vašem lekaru ako uzimate sledeći lek, zato što treba izbegavati istovremeno lečenje sa lekom Vortimal, 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, zato što treba izbegavati istovremeno lečenje sa lekom Vortimal, 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 Vortimal 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 lek Vortimal i dalje ostvaruju željeni terapijski efekat:

- Varfarin i druge antikoagulanse (npr. fenpropukumon, acenokumarol; koriste se za sprečavanje zgrušavanja krvi)
- Ciklosporin (koristi se kod transplantacija)
- Takrolimus (koristi se kod transplantacija)
- Derivate sulfoniluree (npr. tolbutamid, glibipid i gliburid) (koriste se za terapiju dijabetesa)
- Statine (npr. atorvastatin, simvastatin) (koriste se za snižavanje nivoa holesterola)
- Benzodiazepine (npr. midazolam, triazolam) (koriste se za terapiju teške nesanice i stresa)
- Omeprazol (koristi se za lečenje čira)
- Oralne kontraceptive (ako uzimate lek Vortimal sa oralnim kontraceptivima, možete da imate neželjena dejstva kao što su mučnina i menstrualne tegobe)

- Vinka alkaloida (npr. vinkristin, vinblastin) (koriste se u terapiji raka)
- Indinavir i druge inhibitore HIV proteaze (koriste se u terapiji HIV-a)
- Nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (koriste se u terapiji HIV-a) (lek efavirenz primenjen u određenim dozama se NE sme uzimati istovremeno sa lekom Vortimal)
- Metadon (koristi se za odvikavanje od heroina)
- Alfentanil i fentanil i druge opijate kratkog dejstva, kao što je sufentanil (lekovi koji se koriste protiv bolova u hirurškim procedurama)
- Oksikodon i druge opijate dugog dejstva, kao što je hidrokodon (koristi se za ublažavanje umerenih do jakih bolova)
- Nesteroidne antiinflamatorne lekove (npr. ibuprofen, diklofenak) (koriste se u lečenju bola i zapaljenja)
- Flukonazol (koristi se za lečenje gljivičnih infekcija)
- Everolimus (koristi se za lečenje uznapredovalog raka bubrega i kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija)

Trudnoća i dojenje

Lek Vortimal se ne sme koristiti za vreme trudnoće, osim ukoliko Vaš lekar ne odluči drugačije. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivna kontraceptivna sredstva. Morate odmah da se javite Vašem lekaru ako zatrudnite za vreme lečenja lekom Vortimal.

Dojenje se mora prekinuti pre početka lečenja lekom Vortimal.

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što primite ovaj lek.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Vortimal može da prouzrokuje zamućenje vida ili neprijatnu osetljivost na svetlost. Dok imate ove tegobe, nemojte upravljati vozilima, ni rukovati alatima ili mašinama. Recite Vašem lekaru ukoliko imate ove tegobe.

Lek Vortimal sadrži natrijum

Jedna bočica leka Vortimal sadrži 88,7 mg natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom primene kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Vortimal

Lek Vortimal ćete dobijati uvek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni, proverite sa Vašim lekarom.

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

Vaš lekar može da promeni dozu leka u zavisnosti od Vašeg stanja.

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

	Intravenska primena
Doza u prva 24 sata (udarna doza)	6 mg/kg svakih 12 sati tokom prva 24 sata
Doza posle prva 24 sata (doza održavanja)	4 mg/kg dva puta na dan

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

Lekar može da odluči da smanji dozu ako imate blagi ili umereni oblik 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 od 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 prva 24 sata (udarna doza)	9 mg/kg svakih 12 sati tokom prva 24 sata	6 mg/kg svakih 12 sati tokom prva 24 sata
Doza posle prva 24 sata (doza održavanja)	8 mg/kg dva puta na dan	4 mg/kg dva puta na dan

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

Bolnički farmaceut ili medicinska sestra rekonstituise i razblaži lek Vortimal, prašak za rastvor za infuziju do odgovarajuće koncentracije. (Molimo Vas pogledajte kraj ovog uputstva za detaljnije informacije).

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

Ako Vi ili Vaše dete primete lek Vortimal za prevenciju gljivičnih infekcija, Vaš lekar može doneti odluku da prestane da Vam daje ovaj lek ukoliko dođe do pojave neželjenih dejstava povezanih sa terapijom.

Ako ste zaboravili da primite lek Vortimal

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

Ako naglo prestanete da primite lek Vortimal

Lečenje lekom Vortimal traje onoliko dugo koliko Vam to savetuje Vaš lekar, međutim, trajanje terapije sa lekom Vortimal, 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 da se infekcija ponovo javi. Kada Vam se zdravstveno stanje popravi, možete preći sa intravenske primene leka na tablete.

Ako Vaš lekar odluči da prekine lečenje lekom Vortimal ne bi trebalo da imate nikave posledice.

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

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji primaju ovaj lek.

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 primete lek Vortimal i odmah se javite lekaru:

- Osip
- Žutica; promene rezultata funkcionalnih testova jetre
- Zapaljenje gušterače (pankreatitis)

Ostala neželjena dejstva

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

- Oštećenje vida (promene vida uključujući zamućen vid, vid sa izmenjenim bojama, neuobičajenu netoleranciju na vizuelnu percepciju svetlosti, slepilo za boje, poremećaj oka, oreol oko slika koje vidimo, noćno slepilo, poigravanje slike, svetlucanje pred očima, aura oko slika koje vidimo, smanjenu oštrinu vida, blještav vid, gubitak dela uobičajenog vidnog polja, mrlje pred očima)
- Groznica
- Osip
- Mučnina, povraćanje, proliv
- Glavobolja
- Oticanje ruku i nogu
- Bolovi u stomaku
- Otežano disanje
- Povećane vrednosti enzima jetre

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

- Zapaljenje sinusa, zapaljenje desni, jeza, slabost
- Smanjen, uključujući i značajno smanjen broj nekih vrsta crvenih krvnih zrnaca (nekada povezano sa imunološkim odgovorom) i/ili belih krvnih zrnaca (nekada praćeno groznicom), smanjen broj krvnih pločica (trombocita) koje pomažu u zgrušavanju krvi
- Smanjena koncentracija šećera u krvi, smanjena koncentracija kalijuma u krvi, smanjena koncentracija natrijuma u krvi
- Anksioznost, depresija, stanje konfuzije, uznemirenost (agitacija), nesanica, 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 povezano sa stvaranjem krvnog ugruška)
- Akutno otežano disanje, bol u grudima, oticanje lica (usta, usana i predela oko očiju), nakupljanje tečnosti u plućima
- Zatvor, loše varenje, zapaljenje usana
- Žutica, zapaljenje jetre i oštećenje jetre
- Osip na koži koji može dovesti do pojave ozbiljnih plikova i ljuštenja kože i karakteriše ga ravna, crvena područja kože prekrivena malim izraslinama koje se spajaju, crvenilo kože
- Svrab
- Gubitak kose
- Bol u leđima
- Bubrežna slabost (insuficijencija), krv u urinu, promena laboratorijskih rezultata za procenu funkcije bubrega

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

- Simptomi slični gripu, iritacija ili zapaljenje gastrointestinalnog trakta, zapaljenje gastrointestinalnog trakta koje izaziva proliv povezan sa uzimanjem antibiotika, zapaljenje limfnih sudova
- Zapaljenje tankog tkiva koje oblaže unutrašnji zid abdomena i pokriva organe trbušne duplje (trbušne maramice)

- Uvećane limfne žlezde (ponekad bolne), insuficijencija koštane srži, povećanje broja eozinofila
- Smanjena funkcija nadbubrežne žlezde, smanjena aktivnost štitaste žlezde
- Poremećaj funkcije mozga, simptomi slični Parkinsonovoj bolesti, oštećenje nerava koje dovodi do osećaja mravinjanja, bola, utrnulosti ili peckanja u šakama ili stopalima
- Problemi sa ravnotežom ili koordinacijom
- Otok mozga
- Duple slike, ozbiljni poremećaji oka uključujući: bol i zapaljenje očiju i očnih kapaka, izmenjeni pokreti oka, oštećenje očnog nerva sa posledicama oštećenja vida, otok papile optičkog nerva
- Oslabljen osećaj za dodir
- Izmenjen osećaj ukusa
- Problemi sa sluhom, zujanje u ušima, vertigo
- Zapaljenje određenih unutrašnjih organa – gušterače (pankreas) i dvanaestopalačnog creva (duodenuma), oticanje i zapaljenje jezika
- Uvećanje jetre, slabost (insuficijencija) jetre, bolest žučne kese, kamen u žuči
- Zapaljenje zglobova, zapaljenje vena ispod kože (što može biti povezano sa stvaranjem krvnog ugruška)
- Zapaljenje bubrega, proteini u urini, oštećenje bubrega
- Veoma ubrzan rad srca ili preskakanje otkucaja srca, ponekad sa nestalnim električnim impulsima
- Izmenjen zapis na elektrokardiogramu (EKG)
- Povećane vrednosti holesterola u krvi, povećane vrednosti uree u krvi
- Alergijske reakcije na koži (ponekad teške), uključujući stanja kože opasna po život koja uzrokuju bolne plikove i rane na koži i mukoznim membranama, posebno u ustima, zapaljenje kože, koprivnjača, opekotine od sunca ili teške kožne reakcije posle izlaganja svetlosti ili suncu, crvenilo i iritacija kože, crvena ili ljubičasta prebojenost kože koja može biti posledica smanjenog broja trombocita, ekcem
- Reakcija na mestu primene infuzije
- Alergijska reakcija i preterani imunološki odgovor

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- Pojačana aktivnost štitaste žlezde
- Propadanje moždane funkcije koja je ozbiljna komplikacija bolesti jetre
- Gubitak većine vlakana očnog nerva, zamagljenje rožnjače, nevoljni pokreti očiju
- Povećana osetljivost na svetlost praćena stvaranjem plikova
- Poremećaj u kome imunski sistem organizma napada deo perifernog nervnog sistema
- Problemi srčanog ritma ili provodljivosti (ponekad opasni po život)
- Alergijska reakcija opasna po život
- Poremećaj sistema za zgrušavanje krvi
- Alergijske reakcije na koži (ponekad teške), uključujući brzo oticanje (edem) vezivnog sloja kože (dermisa), potkožnog tkiva, sluzokože i podsluzokože, pečati zadebljale i crvene kože koji svrbe ili bole sa srebrnastim ljuskama kože, iritacija kože i mukoznih membrana, kožna stanja opasna po život koja uzrokuju da se veći deo epidermisa, površinskog sloja kože, odvaja od donjih slojeva kože
- Male, suve, ljuspičaste mrlje na koži, ponekad zadebljale sa šiljcima ili „rogovima”

Neželjena dejstva sa nepoznatom učestalošću (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- Pege i pigmentne mrlje

Druga značajna neželjena dejstva čija učestalost nije poznata, ali se moraju odmah prijaviti Vašem lekaru:

- Rak kože
- Zapaljenje tkiva oko kostiju
- Crvene, ljuskaste mrlje ili prstenasta oštećenja na koži koja mogu biti simptomi autoimune bolesti koja se zove kožni eritemski lupus.

Reakcije za vreme primene infuzije vorikonazola koje su se povremeno javljale (uključujući nalete crvenila praćene osećajem vrućine, groznica, preznjavanje, ubrzan rad srca i gubitak daha). Vaš lekar može da prekine infuziju ako se jave ove reakcije.

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

Prijavljen je rak kože kod pacijenata koji su lečeni vorikonazolom kroz duži vremenski period.

Opekotine od sunca ili teška kožna reakcija usled izlaganja svetlosti ili suncu su se češće javljale kod dece. Ako Vi ili Vaše dete primetite promene na koži, Vaš lekar Vas može uputiti na dermatološki pregled na kome se, nakon konsultacija, može doneti odluka da je za Vas ili Vaše dete važno da dolazite na redovne preglede. Povećane vrednosti enzima jetre su takođe češće primećeni kod dece.

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 Vortimal

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Vortimal posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Uslovi čuvanja pre otvaranja: Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora je potvrđena za 72 h na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) i u frižideru (2 °C – 8 °C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, jednom pripremljen, ovaj lek 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 °C do 8 °C (u frižideru), osim ako se rekonstitucija ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Vortimal

- Aktivna supstanca je vorikonazol. Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola. Jedan mililitar rastvora posle rekonstitucije sadrži 10 mg vorikonazola. Nakon rekonstitucije potrebno je dalje razblaživanje pre primene.
- Pomoćne supstance su: hidroksipropilbetadeks; natrijum- hlorid; hlorovodonična kiselina, koncentrovana (za podešavanje pH).

Kako izgleda lek Vortimal i sadržaj pakovanja

Lek Vortimal je beli do skoro beli liofilizirani prašak.

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna bočica od stakla hidrolitičke otpornosti tip I (25 mL zapremine) sa čepom od hlorobutil gume tip I sa aluminijumskom kapičom i plastičnim poklopcem (*flip-off*). Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

LIFE PHARMA DOO, Beogradskog bataljona 4, Beograd - Čukarica

Proizvođač:

ANFARM HELLAS S.A., 61st km Nat. Rd. Athens-Lamia, Schimatari Viotias, Grčka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Februar, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03176-17-001 od 18.02.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Vorikonazol, derivat triazola, je antigljivični lek širokog spektra dejstva i indikovano je za primenu kod odraslih i dece uzrasta od 2 godine i starije za:

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

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

Profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija kod visokorizičnih primaoca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija (engl. *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 započinjanja i tokom primene terapije vorikonazolom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

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

Lek Vortimal je u Republici Srbiji registrovan kao prašak za rastvor za infuziju, 200 mg. U slučaju potrebe za oralnom primenom vorikonazola, koristiti odgovarajući lek dostupan na tržištu Republike Srbije.

Terapija

Odrasli

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

Detaljne informacije o preporučenom doziranju se nalaze u sledećoj tabeli:

	Intravenska primena	Oralna primena	
		Pacijenti telesne mase ≥ 40 kg*	Pacijenti telesne mase < 40 kg*
Udarne doze (u prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 sati	200 mg svakih 12 sati
Doza održavanja (posle prva 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 odgovora i odgovora pacijenta na terapiju mikoza. Dugotrajna izloženost vorikonazolu, duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu 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 hidropsipropilbetadeksa pri dugotrajnoj izloženosti su ograničeni (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Prilagođavanje doze (odrasli)

Ukoliko pacijent ne može da podnese intravensku terapiju leka u dozi od 4 mg/kg dva puta dnevno, dozu je potrebno smanjiti na 3 mg/kg dva puta dnevno.

Ako odgovor pacijenta na terapiju nije zadovoljavajući, doza održavanja se može povećati na 300 mg dva puta dnevno, kod oralne primene. Za pacijente sa telesnom masom < 40 kg, oralna doza može da se poveća na 150 mg dva puta dnevno.

Ako pacijent ne podnosi terapiju većim dozama, oralnu dozu održavanja treba postepeno smanjivati za po 50 mg do 200 mg, dva puta dnevno (ili 100 mg dva puta dnevno, za pacijente sa telesnom masom < 40 kg).

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

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

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

Preporučeni režim doziranja je sledeći:

	Intravenska primena	Oralna primena
Udarna doza (u prva 24 sata)	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
Doza održavanja (posle prva 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 od 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 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.

Svi ostali adolescenti (uzrasta od 12 do 14 godina i \geq 50 kg telesne mase; uzrasta od 15 do 17 godina bez obzira na telesnu masu)

Vorikonazol treba dozirati kao kod odraslih.

Prilagođavanje doze (deca [uzrasta od 2 do < 12 godina] i mlađi adolescenti sa malom telesnom masom [uzrasta od 12 do 14 godina i < 50kg])

Ukoliko odgovor pacijenta na terapiju nije zadovoljavajući, intravenska doza se može povećavati postepeno za po 1 mg/kg. Ukoliko pacijent ne podnosi terapiju, intravensku dozu treba postepeno smanjivati za po 1 mg/kg.

Nije ispitivana primena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina sa insuficijencijom jetre ili bubrega (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 traje što je kraće moguće, u zavisnosti od rizika za razvoj invazivne gljivične infekcije (engl. *invasive fungal infection*, IFI) definisane neutropenijom ili imunosupresijom. Primena se može nastaviti najduže 180 dana nakon transplantacije u slučaju kontinuirane imunosupresije ili reakcije organizma na graft (engl. *graft versus host disease*, GvHD) (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu je isti kao i za lečenje u odgovarajućim starosnim grupama. Pogledajte 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 i na terapiju i na profilaksu

Prilagođavanje doze

Pri primeni u profilaksi, prilagođavanje doze se ne preporučuje u slučaju izostanka efikasnosti ili pojave

neželjenih događaja povezanih sa lečenjem. U slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem, mora se razmotriti prekid terapije vorikonazolom i primena alternativnih antimikotika (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).

Prilagođavanje doze u slučaju istovremene primene

Rifabutin ili fenitoin se mogu istovremeno primeniti 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 terapija vorikonazolom prekine, inicijalnu dozu efavirenza treba ponovo uvesti (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min) dolazi do akumulacije vehikuluma iz intravenske formulacije, hidroksipropilbetadeksa. Kod tih pacijenata vorikonazol treba primenjivati oralnim putem, osim ukoliko se nakon procene rizika/koristi ne utvrdi da je opravdano primeniti intravensku formulaciju. Kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti vrednosti kreatinina u serumu, i ukoliko dođe do njegovog porasta, treba razmotriti prelazak na oralnu primenu vorikonazola (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

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

Vehikulum u intravenskoj formulaciji, hidroksipropilbetadeks, podleže hemodijalizi sa klirensom od $37,5 \pm 24$ mL/min.

Oštećenje funkcije jetre

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

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

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene vorikonazola kod pacijenata sa izmenjenim vrednostima testova funkcije jetre (aspartat-transaminaza [AST], alanin-transaminaza [ALT], alkalna fosfataza [ALP] ili ukupni bilirubin > 5 puta od gornje granice normalne vrednosti).

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Vortimal nije utvrđena kod dece mlađe od 2 godine. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima Neželjena dejstva i 5.1 u Sažetku karakteristika leka, ali se konkretne preporuke o doziranju ne mogu dati.

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

Način primene

Lek Vortimal 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 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, pimizidom ili hinidinom je kontraindikovana zato što porast koncentracije ovih lekova u plazmi može da dovede do produženja QTc intervala, a retko i do pojave *torsades de pointes* (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Istovremena primena sa rifampicinom, karbamazepinom i fenobarbitalom je kontraindikovana zato što ovi lekovi verovatno značajno smanjuju 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 ili većim jednom dnevno 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 veće dva puta na dan) je kontraindikovana, 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, je kontraindikovana, zato što povećanje koncentracije ovih lekova u plazmi može prouzrokovati ergotizam (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Istovremena primena sa sirolimusom je kontraindikovana, zato što vorikonazol verovatno značajno povećava koncentracije sirolimusa u plazmi (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

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

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Potreban je oprez kada se lek Vortimal propisuje pacijentima koji su preosetljivi na druge azole (videti takođe 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 povezana sa produženjem QTc intervala. Postoje retki slučajevi pojave *torsades de pointes* kod pacijenata koji uzimaju vorikonazol, a imaju i faktore rizika, kao što su prethodna kardiotoksična hemioterapija, kardiomiopatija, hipokalemija i istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi ovog

poremećaja. Vorikonazol treba primeniti sa oprezom kod pacijenata koji imaju potencijalna proaritmijiska 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 to potrebno, pre početka i za vreme terapije vorikonazolom (videti odeljak Doziranje i način primene). U studiji sprovedenoj na zdravim dobrovoljcima ispitivao se efekat na QTc interval uz primenu pojedinačnih doza vorikonazola i do 4 puta većih od uobičajene dnevne doze. Nijedan ispitanik nije imao produženje intervala iznad potencijalno značajne kliničke granične vrednosti od 500 milisekundi (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Tokom primene intravenskog oblika vorikonazola, primećene su reakcije povezane sa infuzijom, pretežno naleti crvenila praćeni osećajem vrućine i mučnina. Zavisno od težine simptoma, treba razmotriti prekid terapije (videti odeljak Neželjena dejstva).

Hepatotoksičnost

U kliničkim ispitivanjima, opisani su slučajevi ozbiljnih hepatičnih reakcija za vreme terapije vorikonazolom (uključujući bolnički hepatitis, holestazu i fulminantnu insuficijenciju jetre, uključujući i smrtne ishode). Primećeno je da su se slučajevi hepatotoksičnih reakcija javljali uglavnom kod pacijenata u teškom opštem stanju (prvenstveno hematološki maligniteti). Prolazne hepatične reakcije, uključujući hepatitis i žuticu, javljale su se kod pacijenata bez drugih poznatih faktora rizika. Poremećaj funkcije jetre je obično bio reverzibilan nakon prekida terapije (videti odeljak Neželjena dejstva).

Praćenje funkcije jetre

Pacijenti koji primaju lek Vortimal moraju se pažljivo pratiti da bi se uočili eventualni znaci hepatotoksičnosti. Kliničko praćenje treba da obuhvata laboratorijsku procenu funkcije jetre (posebno AST i ALT) na samom početku lečenja lekom Vortimal i najmanje jednom nedeljno tokom prvog meseca lečenja. Trajanje terapije treba da traje što je kraće moguće, međutim, ako se na osnovu procene odnosa korist/rizik terapija nastavi (videti odeljak Doziranje i način primene), učestalost praćenja se može smanjiti na jednom mesečno ukoliko nije bilo promena u testovima funkcije jetre.

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povećani, treba prekinuti terapiju lekom Vortimal, osim ukoliko medicinska procena rizika i koristi lečenja za pacijenta opravdava nastavak terapije.

Laboratorijsko praćenje funkcije jetre treba sprovoditi i kod dece i kod odraslih.

Ozbiljne neželjene reakcije na koži

- Fototoksičnost
Dodatno, primećena je veza između terapije lekom Vortimal i pojave fototoksičnosti, uključujući reakcije kao što su pege, pojava lentiga, aktinskih keratoza i pseudoporfirije. Preporučuje se da svi pacijenti, uključujući decu, izbegavaju izlaganje direktnim sunčevim zracima u toku terapije lekom Vortimal, kao i upotreba mera prevencije kao što su zaštitna odeća i zaštitine kreme sa visokim faktorom zaštite od sunca (engl. *sun protection factor*, SPF).
- Karcinom skvamoznih ćelija kože (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)
Karcinom skvamoznih ćelija kože je prijavljen kod pacijenata od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ukoliko dođe do pojave fototoksične reakcije, treba tražiti savet multidisciplinarnog tima, prekinuti terapiju lekom Vortimal i razmotriti primenu alternativnog antimikotika i uputiti pacijenta dermatologu. Dermatološku procenu treba sprovoditi sistematično i

redovno, kad god se nastavlja primena leka Vortimal, da bi se omogućila rana detekcija i terapija premalighnih lezija. Primenu leka Vortimal treba prekinuti ako se uoče premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih ćelija (videti odeljak Dugotrajna terapija u nastavku).

- Eksfolijativne reakcije na koži

Došlo je do pojave reakcija kao što je *Stevens-Jonson-ov* sindrom u toku terapije vorikonazolom. U slučaju pojave osipa pacijente treba pažljivo pratiti i ukoliko dođe do progresije lezija, terapiju lekom Vortimal treba prekinuti.

Dugotrajna terapija

Dugotrajna izloženost (terapija 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 Vortimal ograniči (videti odeljke Doziranje i način primene i 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Karcinom skvamoznih ćelija kože (SCC) prijavljen je u vezi sa dugotrajnom terapijom vorikonazolom.

Neinfektivni periostitis sa povećanim 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 koji ukazuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog savetovanja, treba razmotriti prekid terapije lekom Vortimal.

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 da bi se uočila eventualna pojava izmenjene bubrežne funkcije. Praćenje uključuje laboratorijska ispitivanja, posebno 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) treba intenzivno pratiti za vreme terapije lekom Vortimal. U ovim kliničkim situacijama može se razmotriti praćenje vrednosti amilaze ili lipaze u serumu.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene ovog leka kod pedijatrijskih ispitanika mlađih od 2 godine nije utvrđena (videti odeljke Neželjena dejstva i 5.1 u Sažetku karakteristika leka). Vorikonazol je indikovano kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 godine ili starijih.

Primećena je veća učestalost povećanih vrednosti enzima jetre u krvi kod pedijatrijske populacije (videti odeljak Neželjena dejstva). 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.

- Ozbiljne dermatološke neželjene reakcije (uključujući SCC)

Učestalost fototoksičnih reakcija je veća kod pedijatrijske populacije. Budući da je prijavljen razvoj SCC-a, obavezne su stroge mere 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 poremećaji vida i periostitis), mora se razmotriti prekid terapije vorikonazolom i primena alternativnih antimikotika.

Fenitoin (CYP2C9 supstrat i snažan induktor CYP450)

Pažljivo praćenje koncentracije fenitoina se preporučuje kada se fenitoin istovremeno primenjuje sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina, osim 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 efavirentza treba smanjiti na 300 mg svakih 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 na rifabutin (npr. uveitis) se preporučuje kada se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu vorikonazola i rifabutina, osim 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 sa everolimusom se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno povećava koncentracije everolimusa. Za sada nema dovoljno podataka koji bi omogućili davanje preporuka za doziranje u ovoj situaciji (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Metadon (CYP3A4 supstrat)

Stalno praćenje neželjenih reakcija i toksičnosti izazvanih metadonom, uključujući i produženje QTc intervala, se preporučuje kada se on primenjuje istovremeno sa vorikonazolom, zato što je tada koncentracija metadona u krvi veća. Možda će biti potrebno smanjenje doze metadona (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Opijati kratkog dejstva (CYP3A4 supstrat)

Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog dejstva slične strukture kao alfentanil koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil), ako se primenjuju istovremeno 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 dejstva (CYP3A4 supstrat)

Potrebno je razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog dejstva 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_{τ} vorikonazola kod zdravih ispitanika. Nije utvrđena manja doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom se preporučuje ako se vorikonazol primenjuje posle flukonazola (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Sadržaj natrijuma

Jedna bočica leka Vortimal sadrži 88,7 mg natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom primene 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, a takođe inhibira njihovu aktivnost. Inhibitori ovih izoenzima mogu da povećaju, a njihovi induktori smanje koncentracije vorikonazola u plazmi, kao što i vorikonazol ima potencijal da poveća koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP450 izoenzima.

Ukoliko nije drugačije naznačeno, studije interakcija lekova su sprovedene na zdravim odraslim ispitanicima muškog pola koji su oralno dobijali 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 treba primenjivati 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 putem CYP3A4 izoenzima (neki antihistaminici, hinidin, cisaprid, pimoziid) njihova istovremena primena je kontraindikovana (videti tekst u nastavku i odeljak Kontraindikacije).

Tabela interakcija

Interakcije vorikonazola sa drugim lekovima su prikazane u tabeli u nastavku. Smer strelice za svaki farmakokinetički parametar se zasniva na 90%-tnom intervalu pouzdanosti 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 kada nije utvrđena značajna farmakokinetička interakcija, ali mogu biti od kliničkog interesa u okviru terapijske oblasti.

Lek [Mehanizam interakcije]	Interakcija Promene geometrijske sredine (%)	Preporuke za istovremenu primenu
Astemizol, cisaprid, pimoziid, hinidin i terfenadin [CYP3A4 supstrati]	Iako nije ispitivano, povećane koncentracije ovih lekova u plazmi mogu da prouzrokuju produženje QTc intervala i retku pojavu <i>torsades de pointes</i> .	Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)
Karbamazepin i barbiturati dugog dejstva (npr. fenobarbital, mefobarbital) [snažni CYP450 induktori]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog dejstva verovatno značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi.	Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)

<p>Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) [CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat]</p> <p>Efavirenz 400 mg jednom dnevno istovremeno primenjen sa 200 mg vorikonazola dva puta dnevno*</p> <p>Efavirenz 300 mg jednom dnevno, istovremeno primenjen sa 400 mg vorikonazola dva puta dnevno*</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz PIK_t ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol PIK_t ↓ 77%</p> <p>U poređenju sa efavirenzom 600 mg jednom dnevno, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz PIK_t ↑ 17%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol PIK_t ↓ 7%</p>	<p>Primena standardne doze vorikonazola sa dozom efavirenza od 400 mg jednom dnevno ili većom je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).</p> <p>Vorikonazol se može primenjivati istovremeno sa 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, efavirenz treba vratiti na početnu dozu (videti odeljke 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 što prouzrokuje ergotizam.</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)</p>

<p>Rifabutin [<i>snažni CYP450 induktor</i>]</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% 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 se može povećati na 5 mg/kg intravenski, dva puta dnevno ili sa 200 mg na 350 mg oralno, dva puta dnevno (odnosno 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, kao i neželjenih reakcija rifabutina (npr. uveitis) kada se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom.</p>
<p>Rifampicin (600 mg jednom dnevno) [<i>snažni CYP450 induktor</i>]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol PIK_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [<i>snažni CYP450 induktor; 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_{τ} ↔ 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>Istovremena primena vorikonazola sa velikim dozama ritonavira (400 mg i veće, 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>] 300 mg tri puta dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg u pojedinačoj dozi)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Vorikonazol $PIK_{0-\infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak Kontraindikacije)</p>

<p>Everolimus [CYP3A4 supstrat, P-gP supstrat]</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) [CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol PIK_{τ} ↑ 79% Flukonazol C_{max} nije utvrđeno Flukonazol PIK_{τ} nije utvrđeno</p>	<p>Nije utvrđena manja doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih reakcija povezanih sa vorikonazolom se preporučuje ako se vorikonazol primenjuje posle flukonazola.</p>
<p>Fenitoin [CYP2C9 supstrat i snažni CYP450 induktor]</p> <p>300 mg jednom dnevno</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol PIK_{τ} ↓ 69%</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>Istovremenu primenu vorikonazola i fenitoina treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracija fenitoina u plazmi.</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 Doziranje i način primene).</p>
<p>Antikoagulansi</p> <p>Varfarin (30 mg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa 300 mg vorikonazola dva puta dnevno) [CYP2C9 supstrat]</p> <p>Ostali kumarinski lekovi koji se uzimaju oralno (npr., fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9 i CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Maksimalno povećanje vrednosti protrombinskog vremena je bilo približno dvostruko.</p> <p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentracije kumarina u plazmi što može dovesti do povećanja vrednosti protrombinskog vremena.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje vrednosti protrombinskog vremena ili nekog drugog odgovarajućeg antikoagulacionog testa, i prema tome prilagođavanje doze antikoagulansa.</p>

<p>Benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da će vorikonazol da poveća koncentracije benzodiazepina u plazmi koji se metabolišu putem CYP3A4 i da dovede do produženog sedativnog dejstva.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.</p>
<p>Imunosupresivi [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Sirolimus (2 mg pojedinačna doza)</p> <p>Ciklosporin (kod primalaca presađenog bubrega stabilnog stanja koji primaju hroničnu terapiju ciklosporinom)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $PIK_{0-\infty}$ ↑ 11 puta</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin PIK_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus PIK_{τ} ↑ 221%</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola i sirolimusa je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).</p> <p>Kada se započinje terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju ciklosporin preporučuje se da se doza ciklosporina prepolovi, a koncentracija ciklosporina pažljivo prati. Povećane koncentracije ciklosporina povezuju se sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, koncentracije ciklosporina se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p> <p>Kada se započinje sa primenom vorikonazola kod pacijenata koji već primaju takrolimus, preporučuje se da se doza takrolimusa smanji na trećinu od osnovne doze i da se koncentracija takrolimusa pažljivo prati. Povećane koncentracije takrolimusa su povezane sa nefrotoksičnošću. <u>Nakon prekida primene vorikonazola, koncentracije takrolimusa se moraju pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p>

<p>Opijati dugog dejstva [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Oksikodon (10 mg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji,</p> <p>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 dejstva 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) [CYP3A4 supstrat]</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 potrebno smanjenje doze metadona.</p>
<p>Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) [CYP2C9 supstrati]</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 smanjenje doze NSAIL.</p>
<p>Omeprazol (40 mg jednom dnevno)* [CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 i CYP3A4 supstrat]</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 protonске 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 započinje 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* [CYP3A4 supstrat; CYP2C19 inhibitor]</p> <p>Noretisteron/ etinilestradiol (1 mg/0,035 mg jednom dnevno)</p>	<p>Etinilestradiol C_{max} ↑ 36% Etinilestradiol PIK_{τ} ↑ 61%</p> <p>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 dejstva [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Alfentanil (20 mikrograma/kg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa naloksonom)</p> <p>Fentanil (5 mikrograma/kg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Alfentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑ 6 puta</p> <p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Fentanil $PIK_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog dejstva slične strukture kao alfentanil koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuje se dugotrajno i često praćenje u cilju otkrivanja respiratorne depresije i drugih neželjenih reakcija povezanih sa opijatima.</p>
<p>Statini (npr. lovastatin) [CYP3A4 supstrati]</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 rabdomiolize.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze statina.</p>
<p>Derivati sulfoniluree (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [CYP2C9 supstrati]</p>	<p>Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije derivata sulfoniluree u plazmi i izazvati hipoglikemiju.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree.</p>
<p>Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije ispitivano, verovatno je da će vorikonazol povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.</p>
<p>Drugi inhibitori HIV proteaze (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [CYP3A4 supstrati i inhibitori]</p>	<p>Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> studije ukazuju da vorikonazol može da inhibira metabolizam inhibitora HIV proteaze, kao i da metabolizam vorikonazola može takođe da bude inhibiran inhibitorima HIV proteaze.</p>	<p>Možda će biti potrebno pažljivo praćenje u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.</p>
<p>Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>, NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4 supstrati, inhibitori ili CYP450 induktori]</p>	<p>Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> studije pokazuju da NNRTI mogu da inhibiraju metabolizam vorikonazola, kao što i vorikonazol može da inhibira metabolizam NNRTI. Nalazi o dejstvu efavirenza na vorikonazol ukazuju na to da metabolizam vorikonazola može da bude indukovano primenom NNRTI.</p>	<p>Možda će biti potrebno pažljivo praćenje u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti leka i eventualno prilagoditi dozu.</p>
<p>Cimetidin (400 mg dva puta dnevno) [nespecifični CYP450 inhibitor i povećava pH u želucu]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 18% Vorikonazol PIK_{τ} ↑ 23%</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze</p>

Digoksin (0,25 mg jednom dnevno) <i>[P-gp supstrat]</i>	Digoksin $C_{max} \leftrightarrow$ Digoksin $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje doze
Indinavir (800 mg tri puta dnevno) <i>[CYP3A4 inhibitor i supstrat]</i>	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $PIK_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Vorikonazol $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje doze
Makrolidni antibiotici Eritromicin (1 g dva puta dnevno) <i>[CYP3A4 inhibitor]</i> Azitromicin (500 mg jednom dnevno)	Vorikonazol C_{max} i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$ Vorikonazol C_{max} i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$ Dejstvo vorikonazola na eritromicin, kao i azitromicin nije poznato.	Nije potrebno prilagođavanje doze
Mikofenolna kiselina (1 g pojedinačna doza) <i>[supstrat UDP-glukuronil transferaze]</i>	Mikofenolna kiselina $C_{max} \leftrightarrow$ Mikofenolna kiselina $PIK_t \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje doze
Prednizolon (60 mg pojedinačna doza) <i>[CYP3A4 supstrat]</i>	Prednizolon $C_{max} \uparrow 11\%$ Prednizolon $PIK_{0-\infty} \uparrow 34\%$	Nije potrebno prilagođavanje doze
Ranitidin (150 mg dva puta dnevno) <i>[povećava pH u želucu]</i>	Vorikonazol C_{max} i $PIK_{\tau} \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje doze

Plodnost, trudnoća i dojenje

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.

Lek Vortimal se ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim ako korist za majku jasno ne prevazilazi mogući rizik za fetus.

Žene u reproduktivnom periodu

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

Dojenje

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

Plodnost

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

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Vortimal ima umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima 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 upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama za vreme trajanja ovih simptoma.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil vorikonazola kod odraslih se bazira na objedinjenoj bazi podataka sa više od 2000 ispitanika (uključujući 1603 odrasla pacijenta u terapijskim ispitivanjima) i dodatnih 270 odraslih pacijenata u ispitivanjima profilakse. Ona predstavlja heterogenu populaciju, koja sadrži pacijente sa hematološkim malignitetima, pacijente sa HIV infekcijom sa ezofagealnom kandidijazom i refraktornim gljivičnim infekcijama, pacijente bez neutropenije sa kandidemijom ili aspergilozom i zdrave dobrovoljce.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile oštećenje vida, povišena telesna temperatura, osip, povraćanje, mučnina, dijareja, glavobolja, periferni edem, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, respiratorni distress i bol u abdomenu.

Težina ovih neželjenih reakcija je uglavnom blaga do umerena. Nisu otkrivene klinički značajne razlike kada su se podaci o bezbednosti 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, kvalifikovane prema klasi sistema organa i učestalosti kod 1873 odrasle osobe iz integrisanih terapijskih studija (1603) i studija profilakse (270).

Kategorije učestalosti su izražene kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, redosled neželjenih dejstva je prikazan po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Neželjena dejstva prijavljena kod ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasa sistema organa	Veoma česta ($\geq 1/10$)	Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		sinuzitis	Pseudomembranozni kolitis		
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)					karcinom skvamoznih ćelija*

Poremećaji krvi i limfnog sistema		agranulocitoza ¹ , pancitopenija, trombocitopenija ² , leukopenija, anemija	insuficijencija koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminovana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunskog sistema			hipersenzitivnost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrega, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesаница, agitacija, stanje konfuzije			
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertenzija ³ , parestezija, somnolencija, vrtoglavica	edem mozga, encefalopatija ⁴ , ekstrapiramidalni poremećaj ⁵ , periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	hepatična encefalopatija, <i>Guillain-Barre</i> sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida ⁶	krvarenje u retini	poremećaji optičkog nerva ⁷ , edem papile ⁸ , okulogirna kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija optičkog nerva, zamućenje kornee	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vertigo, tinitus		
Kardiološki poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produžen QT interval na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	<i>torsades de pointes</i> , kompletni atrioventrikularni blok, blok grane Hisovog snopa, nodalni ritam	

Vaskularni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	respiratorni distres ⁹	akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća			
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečen jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Hepatobilijarni poremećaji	izmenjene vrednosti testova funkcije jetre	žutica, holestatska žutica, hepatitis ¹⁰	insuficijencija jetre, hepatomegalija, holecistitis, holelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapularni osip, pruritus, eritem	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, fototoksičnost, purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, aktinična keratoza*, pseudoporfirija, <i>erythema multiforme</i> , psorijaza, erupcija na koži izazvana lekom (engl. <i>drug eruption</i>)	kožni <i>lupus erythematosus</i> *, pege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis		periostitis*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		akutna bubrežna insuficijencija, hematurija	renalna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija	bol u grudima, edem lica ¹¹ , astenija, jeza	reakcija na mestu primene infuzije, stanje slično gripu		
Ispitivanja		povećane vrednosti kreatinina u krvi	povećane vrednosti uree u krvi, povećane vrednosti holesterola u krvi		

*Neželjene reakcije identifikovane nakon stavljanja leka u promet

- ¹ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.
- ² Uključuje imunsku trombocitopenijsku purpuru.
- ³ Uključuje potiljačnu ukočenost i tetaniju.
- ⁴ Uključuje hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.
- ⁵ Uključuje akatiziju i parkinsonizam.
- ⁶ Videti deo „Oštećenje vida” u odeljku Nežljena dejstva.
- ⁷ Produženi optički neuritis je prijavljen nakon stavljanja leka u promet. Videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.
- ⁸ Videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.
- ⁹ Uključuje dispneu i dispneu pri naporu.
- ¹⁰ Uključuje oštećenje jetre izazvano lekom, toksični hepatitis, hepatocelularno oštećenje i hepatotoksičnost.
- ¹¹ Uključuje periorbitalni edem, edem usana i edem usta.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenja vida

Oštećenja vida (uključujući zamućen vid, fotofobiju, hloropsiju, hromatopsiju, daltonizam, cijanopsiju, poremećaje oka, oreol oko slika koje vidimo, noćno slepilo, oscilopsiju, fotopsiju, svetlucajući skotom, smanjenu oštrinu vida, blještav vid, oštećenje vidnog polja, staklaste mrlje u vidnom polju i ksantopsiju) povezani sa primenom vorikonazola su veoma često zabeležena u kliničkim ispitivanjima. Ova oštećenja vida su bila prolazna i potpuno reverzibilna, a većina spontano prolazi u toku 60 minuta i nisu uočena klinička značajna dugotrajna oštećenja vida. Postoje dokazi da su pri ponovnoj primeni vorikonazola ovi poremećaji slabili. Oštećenja vida su uglavnom blaga, retko rezultiraju prekidom terapije i ne izazivaju dugotrajne posledice. Oštećenja vida mogu biti udružena sa većim koncentracijama u plazmi i/ili primenom većih doza.

Mehanizam dejstva je nepoznat, iako je mesto njihovog nastanka najverovatnije u retini. U studiji na zdravim dobrovoljcima kod kojih je ispitivan uticaj vorikonazola na funkciju retine, vorikonazol je prouzrokovao smanjenje amplitude talasa na elektoretinogramu (ERG). ERG služi za merenje električne sprovodljivosti retine. ERG promene nisu progredirale tokom 29 dana od početka terapije 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 su bile veoma česte kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa vorikonazolom, ali ovi pacijenti su imali druge ozbiljne osnovne bolesti i primali su istovremeno više lekova. Većina osipa koji su se javili su uglavnom bili blage do umerene težine. Pacijenti su dobijali ozbiljne kožne reakcije, uključujuću *Stevens-Johnson*-ov sindrom (povremeno), toksičnu epidermalnu nekrolizu (retko) i *erythema multiforme* (retko) za vreme terapije vorikonazolom.

Pacijenta kod koga se javi osip treba pažljivo pratiti, a primenu leka Vortimal obustaviti u slučaju progresije lezija. Prijavljene su i fotosenzitivne reakcije, kao što su pege, lentigo aktinična keratoza, 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 incidencija povećanja vrednosti transaminaza u > 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti (ne mora se obavezno smatrati neželjenim događajem) u kliničkim ispitivanjima vorikonazola iznosi 18% (319/1768) kod odraslih i 25,8% (73/283) kod pedijatrijskih ispitanika koji su primali vorikonazol u kombinovanu terapijsko-profilaktičku svrhu. Moguće je da su izmenjene vrednosti testova za procenu funkcije jetre bile povezane sa većim koncentracijama u plazmi i/ili većim dozama. Većina odstupanja od

normalnih vrednosti funkcionalnih testova jetre su ili prolazila za vreme terapije bez prilagođavanja doze ili posle prilagođavanja doze, uključujući prekid terapije.

Primena vorikonazola je bila udružena sa slučajevima ozbiljne hepatotoksičnosti kod pacijenata sa drugim ozbiljnim osnovnim oboljenjima. Ovo uključuje slučajeve žutice, hepatitisa i hepatične insuficijencije koja može imati smrtni ishod (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Kod zdravih ispitanika je za vreme intravenske infuzije vorikonazola nastupila pojava anafilaktoidnih reakcija, uključujući nalete 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 kojem su upoređivani vorikonazol i itrakonazol kao primarna profilaksa kod odraslih i adolescenata primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija, bez prethodne dokazane ili verovatne invazivne gljivične infekcije, prijavljen je trajni prekid lečenja vorikonazolom zbog neželjenih događaja kod 39,3% ispitanika u odnosu na 39,6% ispitanika u grupi koja je primala itrakonazol. Neželjeni događaji na jetri izazvani lečenjem su rezultirali trajnim prekidom primene ispitivanog leka kod 50 ispitanika (21,4%) lečenih vorikonazolom i 18 ispitanika (7,1%) lečenih itrakonazolom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost vorikonazola je ispitivana kod 288 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 2 do < 12 godina (169) i uzrasta od 12 do <18 godina (119) koji su primali vorikonazol u profilaktičke svrhe (183) i terapijske svrhe (105) u kliničkim ispitivanjima. Bezbednost primene vorikonazola je ispitivana i kod 158 dodatnih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina u okviru *compassionate use* programa. Uopšteno, bezbednosni profil vorikonazola kod pedijatrijske populacije je bio sličan kao kod odraslih. Međutim, trend veće učestalosti prijavljivanja neželjenih događaja povećanja vrednosti enzima jetre u krvi, tokom kliničkih ispitivanja, primećen je kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle (14,2% porast vrednosti transaminaza kod pedijatrijske populacije u poređenju sa 5,3% kod odraslih). Postmarketinški podaci pokazuju da se reakcije na koži (naročito eritem) mogu javiti češće u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih. Kod 22 pacijenta mlađa od 2 godine koji su primili vorikonazol u okviru *compassionate use* programa, prijavljene su sledeće neželjene reakcije (za koje povezanost sa vorikonazolom ne može biti isključena): fotosenzitivna reakcija (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povećanje vrednosti bilirubina u krvi (1), povećane 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

Preoziranje

U kliničkim ispitivanjima su opisana 3 slučajna preoziranja. Sva su zabeležena kod pedijatrijskih pacijenata, 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 formulaciji, 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 leka Vortimal ne sme da se daje preko iste linije ili kanile zajedno sa drugim intravenskim lekovima. Kada se infuzija leka Vortimal završi, ta linija može da se koristi za primenu drugih intravenskih lekova.

Lekovi iz krvi i kratkotrajna infuzija koncentrovanih rastvora elektrolita:

Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezemija i hipokalcemija treba korigovati pre početka terapije vorikonazolom (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Lek Vortimal se ne sme primenjivati istovremeno sa bilo kojim lekom iz krvi ili bilo kojom kratkotrajnom infuzijom koncentrovanih rastvora elektrolita, čak iako se dve infuzije daju preko odvojenih linija.

Totalna parenteralna ishrana:

Totalna parenteralna ishrana (TPI) ne mora da se prekida u slučaju istovremene primene sa lekom Vortimal, 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 Vortimal. Lek Vortimal 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 sa onima 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 pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog rastvora je potvrđena za 72 h na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) i u frižideru (2 °C – 8 °C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, jednom pripremljen, ovaj lek 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 °C do 8 °C (u frižideru), osim ako se rekonstitucija ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna bočica od stakla hidrolitičke otpornosti tip I (25 mL zapremine) sa

čepom od hlorobutil gume tip I sa aluminijumskom kapicom i plastičnim poklopcem (*flip-off*). Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

Sadržaj jedne bočice (prašak) se rekonstituiše sa oko 20 mL vode za injekcije ili 0,9% (9 mg/mL) natrijum-hlorid, rastvora za infuziju da bi se dobila ekstraktabilna zapremina od 20 mL bistrog koncentrovanog rastvora koji sadrži 10 mg/mL vorikonazola. Odbaciti bočicu leka Vortimal, ako vakuum ne dozvoljava da se rastvarač ubrizga u bočicu. Lek Vortimal, prašak za rastvor za infuziju je namenjen 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 do 5 mg/mL.

Zapremine Vortimal, koncentrovanog rastvora (10 mg/mL) potrebne za pripremu finalne koncentracije za primenu leka

Telesna masa (kg)	Zapremina koncentrovanog rastvora Vortimal (10 mg/mL) potrebna za dozu od:				
	3 mg/kg (broj bočica)	4 mg/kg (broj bočica)	6 mg/kg (broj bočica)	8 mg/kg (broj bočica)	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 (2)
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 (10 mg/mL) može da se razblaži sa sledećim rastvorima za infuziju:

- 0,9% (9 mg/mL) natrijum-hlorid, rastvor za injekciju
- Compound Sodium Lactate*, rastvor za intravensku infuziju
- 5% glukoza, rastvor za intravensku infuziju i Ringerov rastvor sa laktatom za intravensku infuziju
- 5% glukoza, rastvor za intravensku infuziju i 0,45% natrijum-hlorid, rastvor za intravensku infuziju
- 5% glukoza, rastvor za intravensku infuziju
- 5% glukoza u 20 mEq kalijum-hloridu, rastvor za intravensku infuziju
- 0,45% natrijum-hlorid, rastvor za intravensku infuziju
- 5% glukoza i 0,9% natrijum-hlorid, rastvor za intravensku infuziju

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.