

UPUTSTVO ZA LEK

Ademola[®], 200 mg, prašak za rastvor za infuziju
vorikonazol

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate 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 je propisan samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi čak i kad 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 pročitacete:

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

1. Šta je lek Ademola i čemu je namenjen

Lek Ademola sadrži aktivnu supstancu vorikonazol. Lek Ademola 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 *Aspergillus*),
- kandidemijom (drugi tip gljivične infekcije koju prouzrokuju vrste *Candida*) kod pacijenata bez neutropenije (tj. bez prisustva smanjenog broja belih krvnih zrnaca),
- ozbiljnim invazivnim *Candida* infekcijama kod kojih je gljivica rezistentna (otporna) na flukonazol (drugi antigljivični lek),
- ozbiljnim gljivičnim infekcijama koje prouzrokuju *Scedosporium* ili *Fusarium* vrste (dve različite vrste gljivica).

Lek Ademola je namenjen za primenu kod pacijenata sa gljivičnim infekcijama koje se pogoršavaju i mogu da ugroze život.

Prevenција gljivičnih infekcija kod visokorizičnih primalaca transplantata koštane srži.

Ovaj lek se isključivo koristi pod nadzorom lekara.

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

Lek Ademola ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) 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 Ademola, 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 kod teške nesanice 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).

Upozorenja i mere opreza

Kada uzimate lek Ademola, posebno vodite računa:

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primenite lek Ademola:

- 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 Ademola. Takođe, Vaš lekar treba da prati funkciju Vaše jetre za vreme lečenja lekom Ademola putem laboratorijskih 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 Ademola obavestite odmah Vašeg lekara u slučaju pojave:

- opekotina od sunca
- teškog osipa ili plikova na koži
- bola 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 Ademola može razviti rak kože.

Ako razvijete znakove nadbubrežne insuficijencije (stanje u kojem nadbubrežne žlezde ne proizvode odgovarajuće količine određenih steroidnih hormona poput kortizola, što može dovesti do simptoma kao što su: hronični ili dugotrajni umor, mišićna slabost, gubitak apetita, gubitak kilograma, bolovi u trbuhu), molimo da obavestite svog lekara.

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

Deca i adolescenti

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

Drugi lekovi i Ademola, prašak za rastvor za infuziju

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 Ademola, mogu uticati na delovanje leka Ademola ili lek Ademola može uticati na njihovo delovanje.

Recite Vašem lekaru ako uzimate sledeći lek, jer treba izbegavati istovremenu primenu sa lekom Ademola, 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 Ademola, 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 Ademola 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 Ademola i dalje ostvaruju željeni terapijski efekat:

- Varfarin i druge 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 u terapiji 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 Ademola 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 Ademola)
- 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)
- Tolvaptan (koristi se za lečenje hiponatremije (niska koncentracija natrijuma u krvi) ili za usporavanje opadanja funkcije bubrega kod pacijenata sa policističnom bolešću bubrega)
- Letermovir (koristi se za prevenciju bolesti citomegalovirusa (CMV) nakon transplantacije koštane srži)
- Naloksegol: koristi se za lečenje zatvora koji je posebno uzrokovan lekovima protiv bolova, zvanim opioidi (npr. morfijum, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein)
- Ivakaftor: koristi se za lečenje cistične fibroze.

Trudnoća i dojenje

Lek Ademola 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 Ademola.

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.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Ademola može da izazove zamućenje vida ili neprijatnu preosetljivost na svetlost. Dok imate ove simptome, nemojte upravljati vozilima, ni rukovati bilo kakvim alatom ili mašinama. U slučaju pojave ovih simptoma, obratite se Vašem lekaru.

3. Kako se primenjuje lek Ademola

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni, proverite sa Vašim lekarom.

Vaš lekar određuje dozu leka prema Vašoj telesnoj masi i tipu infekcije koji imate.

Vaš lekar može da promeni dozu leka zavisno od Vašeg stanja.

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

	Intravenska infuzija
Doza u prva 24 sata (udarna doza)	6 mg/kg svakih 12 sati (u prvih 24 sata)
Doza posle prva 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 Vam smanji dozu ako imate blagi ili umereni oblik ciroze jetre.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Ako imate bolest bubrega, obratite se svom lekaru pre nego što primite ovaj lek. Ukoliko imate umeren do težak poremećaj funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min), nakon procene koristi i rizika, lekar će doneti odluku o primeni leka Ademola.

Primena kod dece i adolescenata

Preporučena doza za decu i adolescente je sledeća:

	Intravenska infuzija	
	Deca uzrasta od 2 do manje od 12 godina i adolescenti uzrasta 12 do 14 godina sa telesnom masom < 50 kg	Adolescenti uzrasta od 12 do 14 godina sa telesnom masom ≥50 kg; svi adolescenti stariji od 14 godina
Doza u prva 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 prva 24 sata (doza održavanja)	8 mg/kg dva puta dnevno	4 mg/kg dva puta dnevno

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

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

Lek Ademola Vam 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 uzimate lek Ademola za prevenciju gljivičnih infekcija, Vaš lekar može prekinuti da Vam daje ovaj lek ako se kod Vas ili Vašeg deteta jave neželjena dejstva koja su povezana sa terapijom.

Ako ste primili više leka Ademola nego što treba

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 Ademola nego što bi trebalo odmah se obratite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili da primite lek Ademola

Kako se ovaj lek primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, nije 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 Ademola

Terapija lekom Ademola traje onoliko dugo koliko Vam to savetuje Vaš lekar. Međutim, dužina terapije sa lekom Ademola prašak za rastvor za infuziju ne treba da traje duže od 6 meseci.

Pacijenti sa slabim imunskim sistemom ili oni sa teškim infekcijama mogu biti lečeni i duže da bi se sprečilo da se infekcija ponovo javi. Kada Vam se stanje popravi, možete preći sa intravenske primene leka na tablete.

Ako Vaš lekar odluči da prekinete terapiju lekom Ademola, ne bi trebalo da imate nikave posledice.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem 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 primite lek Ademola i odmah se javite lekaru

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

Ostala neželjena dejstva

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

- oštećenja vida (uključujući zamućen vid, poremećaj u raspoznavanju boja, osetljivost na svetlost, slepilo za boje, poremećaj oka, oreol oko predmeta koje vidimo, noćno slepilo, poigravanje pred očima (oscilopsija), svetlucanje pred očima, aura, smanjena oštrina vida, bleštanje pred očima, gubitak dela vidnog polja, mrlje u vidnom polju)
- groznica
- osip
- mučnina, povraćanje, proliv
- glavobolja
- otok ruku i nogu
- bolovi u stomaku
- otežano disanje
- povišene 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
- smanjeni broj(nekad i ozbiljno smanjenje broja) nekih vrsta krvnih ćelija, uključujući crvena krvna zrnca (ponekad kao posledica imunske reakcije) i/ili bela krvna zrnca (ponekad sa groznicom), smanjen broj ćelija koje se zovu trombociti i koje pomažu u zgrušavanju krvi

- smanjena koncentracija šećera u krvi, smanjena koncentracija kalijuma u krvi, smanjena koncentracija natrijuma u krvi
- anksioznost (zabrinutost), depresija, zbunjenost (konfuzija), agitacija (uznemirenost praćena nekoordinisanim pokretima), nesanicna, halucinacije (priviđanje stvari koje ne postoje)
- epileptični napadi, nevoljno drhtanje ili nekontrolisani pokreti mišića, osećaj mravinjanja po koži ili izmenjena osetljivosti 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 vena (koje može biti udruženo sa stvaranjem krvnog ugruška)
- otežano disanje, bol u grudima, oticanje lica (usne duplje, usana i oko očiju), nakupljanje tečnosti u plućima
- zatvor, loše varenje, zapaljenje usana
- žutica, zapaljenje jetre, oštećenje jetre
- 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,
- crvenilo kože
- svrab
- gubitak kose
- bolovi 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):

- simptomi slični gripu, iritacija i zapaljenje gastrointestinalnog trakta, 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), insuficijencija koštane srži, povećan broj eozinofila (vrste 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 oka uključujući: bol i zapaljenje očiju i očnih kapaka, 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, vertigo (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, oštećena funkcija bubrega
- veoma ubrzan rad srca ili preskakanje otkucaja srca, ponekad sa nepravilnim srčanim ritmom
- izmenjen zapis na elektrokardiogramu (EKG-a)
- povećan nivo holesterola u krvi, povećan nivo uree u krvi
- alergijske reakcije na koži (ponekad teške), uključujući i po život opasna stanja, koja podrazumevaju stvaranje plikova i ljuštenje kože i sluzokoža praćeno bolovima, posebno u ustima, zapaljenje 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 infuzije
- alergijska reakcija ili prenaplašen imunski odgovor.

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, nevoljni pokreti očiju
- povećana osetljivost na svetlost praćena stvaranjem plikova na koži
- poremećaj u kome imunski sistem organizma napada deo perifernog nervnog sistema (*Guillian-Barre* sindrom)
- teški poremećaji srčanog ritma ili sprovodnog sistema srca (koji mogu biti opasni po život)
- po život opasne alergijske reakcije
- poremećaj sistema za zgrušavanje krvi
- alergijske reakcije na koži (ponekad teške), uključujući nagli otok (edem) vezivnog sloja kože (dermisa), potkožnog tkiva, sluzokože i tkiva ispod sluzokože, mrlje zadebljale i crvene kože koje svrbe ili bole sa srebrnastim ljuspicama kože, iritacija kože i sluzokože, po život opasno stanje koje uzrokuje odvajanje velikih delova površinskih slojeva kože
- male, suve, ljuspice mrlje na koži, ponekad zadebljale sa šiljcima ili "rogovima"
- reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (reakcija na lek koja uzrokuje ospu, povišenu telesnu temperaturu, zapaljenje unutrašnjih organa, hematološke poremećaje i sistemske simptome - *DRESS* sindrom).

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

- pege i pigmentne mrlje.

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 Ademola (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 Ademola 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. Zabeležena je češća pojava povećanih vrednosti enzima jetre kod dece.

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

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara 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 Ademola

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Ademola posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem i unutrašnjem pakovanju nakon "Važi do". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

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

Rok upotrebe nakon rekonstituisanja:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka je potvrđena za 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološke tačke gledišta pripremljeni rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Razblaženi rastvor upotrebiti odmah.

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 Ademola

Aktivna supstanca je vorikonazol:

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola. Jedan mililitar rastvora posle rekonstitucije prema uputstvu sadrži 10 mg vorikonazola.

Pomoćne supstance su:

- hidropsipropilbetadeks
- laktoza, monohidrat.

Kako izgleda lek Ademola i sadržaj pakovanja

Prašak za rastvor za infuziju je beli do skoro beli prašak.

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica (30 mL) od providnog stakla, tipa I, sa gumenim čepom i *flip-off* poklopcem.

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

Nosilac dozvole i proizvođač

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2021.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-01569-20-001 od 31.03.2021.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Ademola je antigljivični lek širokog spektra dejstva iz grupe triazola, indikovano za primenu kod odraslih i dece uzrasta 2 godine i stariju za:

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

Lek Ademola 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 4.4*).

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

Lek Ademola 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 leka Ademola, da bi se već prvog dana postigle koncentracije u plazmi slične onima u ravnotežnom stanju. Zbog visoke biorasploživosti nakon oralne primene (96%; *videti odeljak 5.2*), moguć je prelazak sa intravenske na oralnu primenu i obrnuto, ukoliko je klinički indikovano.

Detaljne informacije o preporučenom doziranju se nalaze u sledećoj tabeli:

	Intravenska primena	Oralna primena	
		Pacijenti od ≥ 40 kg*	Pacijenti < 40 kg*
Udarina doza (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

*Odnosi se takođe na pacijente uzrasta 15 godina i starije

Trajanje terapije

Trajanje terapije treba da bude što kraće u zavisnosti od kliničkog i mikološkog odgovora pacijenta. Dugotrajno izlaganje vorikonazolu, duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa koristi i rizika (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prilagođavanje doze (odrasli)

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

Ako odgovor pacijenta na terapiju nije zadovoljavajući, doza održavanja može se 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 kod profilakse pogledajte tekst ispod.

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

Vorikonazol se dozira kao kod dece jer je metabolizam vorikonazola kod mladih adolescenata sličniji metabolizmu kod dece nego kod odraslih.

Preporučuje se sledeći režim doziranja:

	Intravenska primena	Oralna primena
Udarina 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: navedeni režim doziranja zasniva se 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.

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 se dozira kao kod odraslih pacijenata.

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

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

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina sa insuficijencijom jetre ili bubrega nije ispitivana (*videti odeljke 4.8 i 5.2*).

Profilaksa kod odraslih i dece

Profilaksu je potrebno započeti na dan transplantacije i može se primenjivati najviše 100 dana. Profilaksa treba da traje što kraće, u zavisnosti od rizika za razvoj invazivne gljivične infekcije (*eng. invasive fungal infection, IFI*) definisane neutropenijom ili imunosupresijom. Sme se nastaviti najviše 180 dana nakon transplantacije samo u slučaju kontinuirane imunosupresije ili odbacivanja grafta (*eng. graft versus host disease, GvHD*) (*videti odeljak 5.1*).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu je isti kao u terapiji kod odgovarajućih starosnih grupa.

Pogledajte tabelu za preporučeno doziranje u tekstu iznad.

Trajanje profilakse

Bezbednost i efikasnost upotrebe vorikonazola duže od 180 dana nije adekvatno ispitana u kliničkim studijama.

Upotreba vorikonazola u profilaksi duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa korist i rizik (*videti odeljke 4.4 i 5.1*).

Sledeće informacije se odnose i na terapiju i na profilaksu

Prilagođavanje doze

Kod primene u profilaksi, nije preporučljivo prilagođavanje doze u slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem ili izostanka efikasnosti. U slučaju da se jave neželjeni događaji povezani sa lečenjem, treba razmotriti prekid terapije vorikonazolom i upotrebu alternativnog antimikotika (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

Prilagođavanje doze u slučaju istovremene primene

Rifabutin ili fenitoin mogu se istovremeno primeniti sa vorikonazolom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski, dva puta na dan, *videti odeljke 4.4 i 4.5*.

Efavirenz se može istovremeno primeniti sa vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg svakih 12 sati, a doza efavirenza smanji za 50%, odnosno na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, treba vratiti početnu dozu leka efavirenz (*videti odeljke 4.4. i 4.5*).

Stariji pacijenti

Nije potrebno posebno podešavanje režima doziranja kod starijih pacijenata (*videti odeljak 5.2*).

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. Ovim pacijentima treba dati 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 koncentracije kreatinina u serumu, i ukoliko dođe do njegovog porasta, treba razmotriti prelazak na oralnu primenu vorikonazola (*videti odeljak 5.2*).

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

Oštećenje 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 kod ove populacije pacijenata (*videti odeljak 5.2*).

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

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

Primena vorikonazola je 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 funkcije jetre sme primenjivati samo ako 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 4.8*).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene leka Ademola nije ustanovljena kod dece mlađe od 2 godine. Trenutno dostupni podaci opisani su u *odeljcima 4.8 i 5.1*, ali se preporuke o doziranju ne mogu dati.

Način primene

Lek Ademola se mora rekonstituisati i razblažiti (*videti odeljak 6.6*) pre primene u vidu intravenske infuzije. Lek nije namenjen za primenu u obliku bolus injekcije.

Lista pomoćnih supstanci

- hidroksipropilbetadeks
- laktoza, monohidrat.

Inkompatibilnost

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

Produkti 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 4.2 i 4.4*). Lek Ademola 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 Ademola, 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 Ademola. Ademola 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 6.6.

Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstituisanja:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka je potvrđena za 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta pripremljeni rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Razblaženi rastvor upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je staklena bočica (30 mL) od providnog stakla, tipa I, sa gumenim čepom i *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje 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)

Prašak se rekonstituiše sa 19 mL vode za injekcije da bi se dobila ekstraktabilna zapremina od 20 mL bistrog koncentrovanog rastvora koji sadrži 10 mg/mL vorikonazola. Ne treba koristiti bočicu leka Ademola, ako vakum 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. 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 rastvove 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 Ademola od 10 mg/mL

Telesna masa (kg)	Zapremina koncentrovanog rastvora leka Ademola (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 sledećim rastvorima:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida za infuziju
- Ringerov rastvor sa laktatom 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 6.2 je nepoznata.

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