

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Vfend® prašak za rastvor za infuziju, 200 mg

Pakovanje: bočica, 1 x 200 mg

Proizvođač: **Fareva Amboise**

Adresa: **Zone Industrielle, 29 Route des Industries, Poce-Sur-Cisse, Francuska**

Podnosilac zahteva: **Pfizer H.C.P. Corporation - Predstavništvo Beograd**

Adresa: **Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd, Srbija**

1. IME LEKA

Vfend® 200 mg; prašak za rastvor za infuziju

INN: vorikonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Jedan mililitar rastvora posle rekonstitucije sadrži 10 mg vorikonazola (videti odeljak 6.6). Nakon rekonstitucije rastvor se mora dalje razblažiti pre primene leka.

Pomoćne supstance: jedna bočica sadrži 217,6 mg natrijuma.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.

Liofilizirani prašak bele boje.

Rekonstituisani rastvor: bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

Terapiju invazivne asperigiloze.

Terapiju kandidemije kod pacijenata bez neutropenije.

Terapiju flukonazol-rezistentnih, teških, invazivnih *Candida* infekcija (uključujući i *C. krusei*).

Terapiju teških gljivičnih infekcija izazvanih sa *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Vfend 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 (HSCT - *hematopoietic stem cell transplant*).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Poremećaje elektrolita kao što su hipokaliemija, hipomagneziemija, hipokalcijemija treba pratiti i korigovati, ako je potrebno, pre i tokom primene vorikonazola (videti odeljak 4.4).

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

U Republici Srbiji Vfend je dostupan kao prašak za rastvor za infuziju 200 mg i film tablete 50 mg i 200 mg, a u zemljama EU i kao prašak i rastvarač za rastvor za infuziju 200 mg, odnosno prašak za oralnu suspenziju 40 mg/mL.

Terapija

Primena kod odraslih

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

Detaljnije informacije o preporučenom doziranju se nalaze u sledećoj tabeli:

	Intravenska primena	Oralna primena	
		Pacijent od ≥ 40 kg*	Pacijent < 40 kg*
Udarna doza (u prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	400 mg svakih 12 h	200 mg svakih 12 h
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.

Primena kod dece (uzrasta od 2 do <12 godina) i mladih adolescenata sa nižom telesnom masom (uzrasta 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
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: Navedeni režim doziranja zasniva se na populacionoj farmakokinetičkoj analizi podataka dobijenih na 112 imunokompromitovanih pedijatrijskih pacijenata starosti od 2 do <12 godina i 26 imunokompromitovanih adolescenata starosti 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.

Primena kod ostalih adolescenata (uzrasta od 12 do 14 godina i \geq 50 kg telesne mase; 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 nižom telesnom masom < 50 kg)

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.

Upotreba kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina sa insuficijencijom jetre ili bubrega nije proučavana (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 (IFI – *invasive fungal infection*) definisane neutropenijom ili imunosupresijom. Sme se nastaviti najviše 180 dana nakon transplantacije samo u slučaju kontinuirane imunosupresije ili odbacivanja grafta (GvHD – *graft versus host disease*) (videti odeljak 5.1).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja za profilaksu isti je kao u terapiji kod određenih starosnih grupa. Pogledajte tabelu za preporučeno doziranje u tekstu iznad.

Trajanje profilakse

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

Upotreba vorikonazola u profilaksi duža od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu odnosa koristi i rizika (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Sledeće informacije odnose se i na lečenje i na profilaksu

Prilagođavanje doze

Kod upotrebe 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).

Primena kod starijih pacijenata

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

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 mL/min), dolazi do akumulacije vehikuluma iz intravenske formulacije, SBECD. 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 serumski kreatinin, i ukoliko dođe do njegovog porasta, treba razmotriti prelazak na oralni oblik vorikonazola (videti odeljak 5.2).

Vorikonazol podleže hemodijalizi sa klirensom od 121 mL/min. Ipak, četvoročasovnom hemodijalizom ne uklanja se veća količina vorikonazola da bi bilo potrebno vršiti podešavanje doze.

Vehikulum u intravenskoj formulaciji, SBECD, uklanja se hemodijalizom sa klirensom od 55 mL/min.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem 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).

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

Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene leka Vfend 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 ne 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 oštećenjem jetre moraju biti pažljivo praćeni zbog toksičnosti leka (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

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

Način primene

Vfend treba rekonstituisati i razblažiti (videti odeljak 6.6) pre primene u vidu intravenske infuzije.

Vfend se ne primenjuje kao intravenska bolus injekcija.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

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* aritmija (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa rifampicinom, karbamazepinom i fenobarbitonom je kontraindikovana zato što ovi lekovi često snižavaju koncentraciju vorikonazola u plazmi (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena standardnih doza vorikonazola i efavirensa u dozi od 400 mg jednom dnevno ili više je kontraindikovana, zato što efavirens u ovim dozama značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi kod zdravih dobrovoljaca. Vorikonazol takođe značajno povećava koncentraciju efavirensa u plazmi (videti odeljak 4.5; za manje doze videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sa velikim dozama ritonavira (400 mg i više dva puta na dan) je kontraindikovana zato što ritonavir u ovoj dozi značajno smanjuje koncentraciju vorikonazola u plazmi kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.5; za manje doze videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sa ergot alkaloidima (npr. ergotamin, dihidroergotamin), koji su CYP3A4 supstrati, je kontraindikovana zato što povećanje koncentracije ovih lekova u plazmi može prouzrokovati ergotizam (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa sirolimusom je kontraindikovana, zato što vorikonazol često značajno povećava plazma koncentraciju sirolimusa (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa kantarionom je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Opreznost je potrebna kada se Vfend propiše pacijentima koji su preosetljivi na druge azole (videti odeljak 4.8).

Dužina terapije

Terapija sa intravenskom formulacijom ne treba da traje duže od 6 meseci (videti odeljak 5.3).

Kardiovaskularne reakcije

Primena vorikonazola je povezana sa produženjem QTc intervala. Retko se javlja i *torsades de pointes* aritmija kod pacijenata koji uzimaju vorikonazol, a imaju faktore rizika, kao što su prethodna kardiotoksična hemoterapija, kardiomiopatija, hipokaliemija i istovremena primena lekova koji mogu doprineti pojavi ovog poremećaja. Vorikonazol se mora 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
- Postojeća simptomatska aritmija
- Istovremena primena lekova koji produžavaju QTc interval. Elektrolitne poremećaje, kao što su hipokaliemija, hipomagneziemija i hipokalcemija treba pratiti i korigovati ako je to potrebno, pre početka i za vreme terapije vorikonazolom (videti odeljak 4.2). U studiji na zdravim dobrovoljcima koji su dobili jednu dozu vorikonazola koja je bila do četiri puta veća od uobičajene dnevne doze, praćen je efekat na QTc interval. Ni jedan ispitanik nije imao QTc interval duži od klinički relevantne granične vrednosti od 500 msec (videti odeljak 5.1).

Reakcije povezane sa primenom infuzije

Reakcije povezane sa primenom infuzije, uglavnom crvenilo i mučnina, su opisane za vreme primene intravenske formulacije vorikonazola. Zavisno od težine simptoma, treba razmotriti prekid terapije (videti odeljak 4.8).

Hepatotoksičnost

U kliničkim studijama, opisani su povremeni slučajevi teških hepatičnih reakcija za vreme terapije vorikonazolom (bolnički hepatitis, holestaza, fulminantna insuficijencija jetre, uključujući i smrtni ishod). Hepatotoksične reakcije su se javljale uglavnom kod pacijenata u teškom opštem stanju (prvenstveno hematološki maligniteti). Prolazne hepatične reakcije, uključujući hepatitis i žuticu, javljale su se kod pacijenata bez poznatih faktora rizika. Oštećenje funkcije jetre je obično reverzibilno i prestaje po prekidu terapije (videti odeljak 4.8).

Praćenje funkcije jetre

Pacijente koji primaju lek Vfend treba pažljivo pratiti da bi se uočili eventualni znaci hepatične toksičnosti. Kliničko zbrinjavanje treba da uključi laboratorijsku procenu funkcije jetre (konkretno AST i ALT) na početku terapije lekom Vfend i najmanje jednom sedmično tokom prvog meseca lečenja. Trajanje terapije treba da bude

što kraće, ali ako se na osnovu procene odnosa koristi i rizika terapija nastavi (videti odeljak 4.2), učestalost praćenja se može smanjiti na jednom mesečno ukoliko ne postoje promene u rezultatima funkcionalnih testova jetre.

Ako rezultati funkcionalnih testova jetre postanu znatno povišeni, terapiju lekom Vfend treba prekinuti, osim ako medicinska procena odnosa rizika i koristi terapije za pacijenta ne opravdava nastavak upotrebe.

Praćenje funkcije jetre treba sprovoditi i kod dece i kod odraslih.

Neželjena dejstva na čulo vida

Postoje izveštaji o produženim neželjenim dejstvima na čulo vida, uključujući zamućen vid, optički neuritis i edem papile (videti odeljak 4.8).

Neželjena dejstva na bubrege

Akutna bubrežna insuficijencija je zapažena kod pacijenata sa teškim oboljenjima koji su dobijali Vfend. Pacijenti koji primaju vorikonazol često istovremeno primaju nefrotoksične lekove i imaju druga pridružena stanja koja mogu da rezultiraju smanjenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 4.8).

Praćenje funkcije bubrega

Pacijente treba pratiti da bi se uočila eventualna pojava izmenjene funkcije bubrega. Praćenje uključuje laboratorijska ispitivanja, posebno serumski kreatinin.

Praćenje funkcije pankreasa

Pacijente, posebno decu, koji imaju faktore rizika za razvoj akutnog pankreatitisa (npr. nedavna hemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija) treba intenzivno pratiti za vreme terapije lekom Vfend. Praćenje serumske amilaze ili lipaze treba razmotriti u ovim kliničkim situacijama.

Neželjena dejstva na kožu

U retkim slučajevima, kod pacijenata je došlo do pojave ekfolijativnih reakcija kože, kao što je *Stevens-Johnson-ov* sindrom, u toku terapije lekom Vfend. U slučaju pojave osipa pacijente treba pažljivo pratiti i ukoliko dođe do progresije lezija, terapiju treba prekinuti.

Primećena je veza između terapije lekom Vfend i pojave fototoksičnosti i pseudoporfirije. Preporučuje se da svi pacijenti, uključujući decu, izbegavaju intenzivno ili produženo izlaganje direktnim sunčevim zracima u toku terapije lekom Vfend, kao i da koriste mere prevencije kao što su zaštitna odeća i kreme za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom (*engl. sun protection factor* - SPF).

Dugotrajna terapija

Dugotrajno izlaganje (lečenje ili profilaksa) duže od 180 dana (6 meseci) zahteva pažljivu procenu koristi i rizika i iz tog razloga lekari treba da razmotre potrebu da se izloženost leku Vfend ograniči (videti odeljke 4.2 i 5.1). Nakon dugotrajne terapije lekom Vfend zabeležene su sledeće ozbiljne neželjene reakcije:

- Karcinom skvamoznih ćelija kože (SCC – *squamous cell carcinoma of the skin*) zabeležen je kod pacijenata, od kojih su neki prijavili prethodne fototoksične reakcije. Ukoliko se kod pacijenta pojavi fototoksična reakcija, nakon multidisciplinarnog pristupa treba razmotriti prekid terapije lekom Vfend, upotrebu alternativnog antimikotika i pacijenta uputiti dermatologu. Dermatološku procenu treba vršiti sistematski i redovno prilikom nastavka terapije lekom Vfend uprkos pojavi fototoksičnih lezija, da bi se omogućilo rano otkrivanje i lečenje premalignih lezija. Terapiju lekom Vfend treba prekinuti ako se identifikuju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih ćelija.
- Kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija zabeležen je neinfektivni periostitis sa povišenim fluoridima i alkalnom fosfatazom. Ukoliko se kod pacijenata javi bol u kostima i radiološki nalazi koji ukazuju na periostitis, nakon multidisciplinarnog pristupa treba razmotriti prekid terapije lekom Vfend.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene ovog leka kod pedijatrijskih ispitanika mlađih od 2 godine nije utvrđena (videti odeljke 4.8 i 5.1). Vorikonazol je indikovao kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 2 godine i starijih. Funkciju jetre treba pratiti kod dece i odraslih. Oralna bioraspoloživost vorikonazola može biti smanjena kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina sa malapsorpcionim sindromom i veoma malom telesnom masom za njihov uzrast. U tom slučaju, preporučuje se intravenska primena vorikonazola.

Učestalost fototoksičnih reakcija veća je kod pedijatrijske populacije. Kako je prijavljen razvoj karcinoma skvamoznih ćelija kože, obavezne su stroge mere fotozaštite u ovoj populaciji pacijenata. Kod dece sa oštećenjima kao što su lentigo ili pege koji su uzrokovani fotostarenjem, preporučuje se izbegavanje sunčevih zraka kao i kontrolni dermatološki pregledi čak i nakon prekida terapije.

Profilaksa

U slučaju neželjenih događaja povezanih sa lečenjem (hepatotoksičnost, ozbiljne kožne reakcije uključujući fototoksičnost i karcinom skvamoznih ćelija kože, teške ili produžene poremećaje vida i periostitis), treba razmotriti prekid lečenja vorikonazolom i upotrebu alternativnog antimikotika.

Fenitoin (CYP2C9 supstrat i snažan induktor CYP450)

Pažljivo praćenje koncentracije fenitoina se preporučuje kada se on istovremeno primenjuje sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu fenitoina i vorikonazola, osim kada korist prevazilazi rizik (videti odeljak 4.5).

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 4.2, 4.3 i 4.5).

Rifabutin (snažan CYP450 induktor)

Pažljivo praćenje krvne slike i neželjenih dejstava rifabutina (npr. uveitis) se preporučuje ako se ovaj lek primenjuje sa vorikonazolom. Treba izbegavati istovremenu primenu rifabutina i vorikonazola, osim kada korist prevazilazi rizik (videti odeljak 4.5).

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 4.3 i 4.5).

Everolimus (CYP3A4 supstat, P-gp supstrat)

Istovremena primena vorikonazola i everolimusa se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol znatno poveća koncentraciju everolimusa. Za sada nema dovoljno podataka koji bi omogućili davanje preporuka za primenu u ovoj situaciji (videti odeljak 4.5).

Metadon (CYP3A4 supstrat)

Stalno praćenje neželjenih dejstava i toksičnosti izazvanih metadonom, uključujući i produženje QTc intervala, se preporučuje kada se on primenjuje istovremeno sa vorikonazolom, zato što je tada aktivna koncentracija metadona u krvi veća. Potrebno je redukovati dozu metadona (videti odeljak 4.5).

Opijati kratkog dejstva (CYP3A4 supstrat)

Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog delovanja slične strukture kao alfentanil koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. sufentanil), ako se primenjuju istovremeno sa vorikonazolom (videti odeljak 4.5). Pošto se poluvreme eliminacije alfentanila produžava četiri puta kada se ovaj lek primenjuje istovremeno sa vorikonazolom i, s obzirom da je jedna nezavisna objavljena studija pokazala da istovremena primena fentanila i vorikonazola dovodi do povećanja prosečne $PIK_{0-\infty}$ fentanila, može biti potrebno često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih dejstava povezanih sa opijatima (uključujući praćenje respiratorne funkcije u dužem periodu).

Opijati dugog dejstva (CYP3A4 supstrati)

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 dejstava povezanih sa opijatima (videti odeljak 4.5).

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 niža doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ako se vorikonazol uzima posle flukonazola (videti odeljak 4.5).

Sadržaj natrijuma: Svaka bočica leka Vfend sadrži 217,6 mg natrijuma. Ovo treba imati u vidu za pacijente koji su na natrijumskoj restrikcionalnoj dijeti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vorikonazol se metaboliše putem citohrom P450 izoenzima CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4, a takođe je i njihov inhibitor. Inhibitori i induktori ovih izoenzima mogu da povećaju ili smanje koncentraciju 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 su sprovedene na zdravim dobrovoljcima muškog pola koji su oralno dobijali 200 mg vorikonazola, dva puta dnevno pri ponovljenom doziranju do postizanja stanja ravnoteže. Ovi podaci se odnose i na druge populacije i načine primene.

Vorikonazol se mora koristiti sa oprezom kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji produžavaju QTc interval. Kako vorikonazol potencira dejstvo lekova koje metabolišu CYP3A4 izoenzimi (neki antihistaminici, hinidin, cisaprid, pimozyd) njihova istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Tabela sa prikazom interakcija

Interakcije vorikonazola sa drugim lekovima prikazane su u sledećoj tabeli. Smer strelice za svaki farmakokinetički parameter se zasniva na 90% intervalu 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: kontraindikovana istovremena primena, 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 [<i>Mehanizam interakcije</i>]	Interakcija Geometrijska srednja vrednost promene (%)	Preporuke po pitanju istovremene primene
Astemizol, cisaprid, pimozyd, hinidin i terfenadin [<i>CYP3A4 supstrati</i>]	Iako nije ispitivano, povećana koncentracija ovih lekova u plazmi može da prouzrokuje produženje QTc intervala i retku pojavu <i>torsades de pointes</i> aritmija.	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)
Karbamazepin i barbiturati dugog dejstva (npr. fenobarbital, mefobarbital) [<i>snažni CYP450 induktori</i>]	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog dejstva verovatno značajno smanjuju koncentraciju vorikonazola u plazmi.	Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)

<p>Efavirenz (ne-nukleozidni 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 $PIK\tau$ ↑ 44% Vorikonazol C_{max} ↓ 61% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 77%</p> <p>U poređenju sa efavirenzom 600 mg jednom dnevno, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz $PIK\tau$ ↑ 17%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑ 23% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 7%</p>	<p>Primena standardne doze vorikonazola i efavirenta u dozi od 400 mg jednom dnevno ili više je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).</p> <p>Vorikonazol se može primenjivati istovremeno sa efavirenzom ukoliko se doza održavanja vorikonazola poveća na 400 mg dva puta dnevno i doza efavirenta smanji na 300 mg jednom dnevno. Kada se terapija vorikonazolom prekine, efavirenz treba vratiti na početnu dozu (videti odeljke 4.2 i 4.4).</p>
<p>Ergot alkaloidi (npr., ergotamin i dihidroergotamin) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentraciju u plazmi ergot alkaloida što prouzrokuje ergotizam.</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)</p>
<p>Rifabutin [snažni CYP450 induktor]</p> <p>300 mg jednom dnevno</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 350 mg dva puta dnevno)*</p> <p>300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 69% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 78%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↓ 4% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 32%</p> <p>Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin $PIK\tau$ ↑ 331%</p> <p>U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑ 104% Vorikonazol $PIK\tau$ ↑ 87%</p>	<p>Istovremenu primenu rifabutina i vorikonazola treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik.</p> <p>Dozu održavanja vorikonazola treba 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 4.2). Potrebno je pažljivo praćenje kompletne krvne slike, kao i neželjenih dejstava rifabutina (npr. uveitis) kada se rifabutin primenjuje istovremeno sa vorikonazolom.</p>
<p>Rifampicin (600 mg jednom dnevno) [snažni CYP450 induktor]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 93% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 96%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibitor proteaze) [snažni CYP450 induktor; CYP3A4 inhibitor i supstrat]</p>		<p>Istovremena primena vorikonazola sa velikim dozama ritonavira (400 mg i više, dva puta dnevno) je</p>

<p>Velike doze (400 mg dva puta dnevno)</p> <p>Male doze (100 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} i $PIK\tau$ ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir $PIK\tau$ ↓ 13% Vorikonazol C_{max} ↓ 24% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 39%</p>	<p>kontraindikovana (videti odeljak 4.3).</p> <p>Istovremenu primenu vorikonazola sa malim dozama ritonavira (100 mg dva puta dnevno) treba izbegavati, osim kada procena odnosa korist/rizik opravdava primenu vorikonazola.</p>
<p>Kantarion [CYP450 induktor; P-gp induktor] 300 mg tri puta dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Vorikonazol $PIK_{0 \rightarrow \infty}$ ↓ 59%</p>	<p>Kontraindikovano (videti odeljak 4.3)</p>
<p>Everolimus [CYP3A4 supstrat, P-gP supstrat]</p>	<p>Iako nije ispitivano, očekuje se da vorikonazol značajno poveća koncentraciju everolimusa u plazmi.</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola i everolimusa se ne preporučuje zato što se očekuje da vorikonazol značajno poveća koncentraciju everolimusa (videti odeljak 4.4)</p>
<p>Flukonazol (200 mg jednom dnevno) [CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor]</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↑ 57% Vorikonazol $PIK\tau$ ↑ 79% Flukonazol C_{max} nije utvrđeno Flukonazol $PIK\tau$ nije utvrđeno</p>	<p>Nije utvrđena niža doza i/ili učestalost primene vorikonazola i flukonazola koja bi eliminisala ovaj efekat. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ako se vorikonazol uzima posle flukonazola.</p>
<p>Fenitoin [CYP2C9 supstrat i snažni CYP450 induktor] 300 mg jednom dnevno 300 mg jednom dnevno (istovremeno primenjen sa vorikonazolom 400 mg dva puta dnevno)*</p>	<p>Vorikonazol C_{max} ↓ 49% Vorikonazol $PIK\tau$ ↓ 69%</p> <p>Fenitoin C_{max} ↑ 67% Fenitoin $PIK\tau$ ↑ 81% U poređenju sa vorikonazolom 200 mg dva puta dnevno, Vorikonazol C_{max} ↑ 34% Vorikonazol $PIK\tau$ ↑ 39%</p>	<p>Istovremenu primenu fenitoina i vorikonazola treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina.</p> <p>Fenitoin može da se primeni istovremeno sa vorikonazolom, ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski dva puta dnevno odnosno 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 4.2).</p>

<p>Antikoagulansi</p> <p>Varfarin (30 mg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa 300 mg vorikonazola dva puta dnevno) [CYP2C9 supstrat]</p> <p>Ostali oralni kumarinski antikoagulansi (npr., fenprokumon, acenokumarol) [CYP2C9 i CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Maksimalno povećanje protrombinskog vremena iznosilo je približno dva puta</p> <p>Iako nije ispitivano, vorikonazol može povećati koncentracije kumarina u plazmi što može dovesti do povećanja protrombinskog vremena.</p>	<p>Preporučuje se pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili nekog drugog odgovarajućeg antikoagulacionog testa, kao i prilagođavanje doze antikoagulansa.</p>
<p>Benzodiazepini (npr., midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4 supstrati]</p>	<p>Iako nije klinički ispitivano, verovatno je da vorikonazol može da poveća koncentraciju benzodiazepina u plazmi koji se metabolišu preko CYP3A4 i da dovede do produženog sedativnog efekta.</p>	<p>Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.</p>
<p>Imunosupresivi [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Sirolimus (2 mg pojedinačna doza)</p> <p>Ciklosporin (Kod stabilnih pacijenata posle transplantacije bubrega na hroničnoj terapiji ciklosporinom)</p> <p>Takrolimus (0,1 mg/kg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji,</p> <p>Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $PIK_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 11-puta</p> <p>Ciklosporin C_{max} ↑ 13% Ciklosporin PIK_{τ} ↑ 70%</p> <p>Takrolimus C_{max} ↑ 117% Takrolimus PIK_t ↑ 221%</p>	<p>Istovremena primena vorikonazola i sirolimusa je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).</p> <p>Kada se počne terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju ciklosporin preporučuje se da se doza ciklosporina prepolovi, a koncentracija ciklosporina pažljivo prati. Povećane koncentracije ciklosporina udružene su sa nefrotoksičnošću. <u>Kada se vorikonazol obustavi, koncentracija ciklosporina se mora pažljivo pratiti i doza povećati ako je to potrebno.</u></p> <p>Kada se počne sa primenom vorikonazola kod pacijenata koji već primaju takrolimus, preporučuje se da se doza takrolimusa smanji na trećinu od osnovne doze i da se koncentracija takrolimusa u plazmi pažljivo prati. Povećana koncentracija takrolimusa može delovati nefrotoksično. <u>Kada se vorikonazol obustavi, koncentracija takrolimusa se mora 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, Oksikodon C_{max} ↑ 1.7-puta Oksikodon $PIK_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 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 dejstava povezanih sa opijatima.</p>
<p>Metadon (32-100 mg jednom dnevno) [CYP3A4 supstrat]</p>	<p>R-metadon (aktivan) C_{max} ↑ 31% R- metadon (aktivan) $PIK\tau$ ↑ 47% S- metadon C_{max} ↑ 65% S- metadon $PIK\tau$ ↑ 103%</p>	<p>Preporučuje se redovno praćenje neželjenih dejstava i toksičnosti koja je povezana sa metadonom, uključujući produženje QTc intervala. Smanjenje doze metadona može biti neophodno.</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 $PIK_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 100%</p> <p>Diklofenak C_{max} ↑ 114% Diklofenak $PIK_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 78%</p>	<p>Preporučuje se redovno praćenje neželjenih dejstava i toksičnosti koja je povezana sa primenom NSAIL. Smanjenje doze NSAIL može biti neophodno.</p>
<p>Omeprazol (40 mg jednom dnevno)* [CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 i CYP3A4 supstrat]</p>	<p>Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol $PIK\tau$ ↑ 280%</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↑ 15% Vorikonazol $PIK\tau$ ↑ 41%</p> <p>Vorikonazol može da inhibira i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije ovih lekova u plazmi.</p>	<p>Nije potrebno prilagođavanje doze vorikonazola.</p> <p>Kada se počne terapija vorikonazolom kod pacijenata koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg i više, preporučuje se da se doza omeprazola smanji za pola.</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 $PIK\tau$ ↑ 61%</p> <p>Noretisteron C_{max} ↑ 15% Noretisteron $PIK\tau$ ↑ 53%</p> <p>Vorikonazol C_{max} ↑ 14% Vorikonazol $PIK\tau$ ↑ 46%</p>	<p>Preporučuje se praćenje neželjenih dejstava povezanih sa oralnim kontraceptivima kao i onih povezanih sa vorikonazolom.</p>
<p>Opijati kratkog dejstva [CYP3A4 supstrati]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg pojedinačna doza, istovremeno primenjen sa naloksonom)</p> <p>Fentanil (5 µg/kg pojedinačna doza)</p>	<p>U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Alfentanil $PIK_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 6-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 često praćenje u cilju otkrivanja respiratorne depresije i drugih neželjenih dejstava povezanih sa opijatima.</p>

doza)	U jednoj nezavisnoj objavljenoj studiji, Fentanil $PIK_{0 \rightarrow \infty} \uparrow 1.34$ -puta	
Statini (npr., lovastatin) [CYP3A4 supstrati]	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol može da poveća koncentracije statina koji se metabolišu preko CYP3A4 i dovede do rabdomiolize.	Treba razmotriti smanjenje doze statina.
Derivati sulfonilureje (npr. tolbutamid, glipizid, gliburid) [CYP2C9 supstrati]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može da poveća koncentraciju derivata sulfonilureje u plazmi i zato prouzrokuje hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje glikemije. Treba razmotriti smanjenje doze derivata sulfonilureje.
Vinka alkaloidi (npr. vinkristin i vinblastin) [CYP3A4 supstrati]	Iako nije ispitivano, vorikonazol može da poveća koncentraciju vinka alkaloida u plazmi, što dovodi do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Drugi inhibitori HIV proteaza (npr. sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* [CYP3A4 supstrati i inhibitori]	Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> studije ukazuju da vorikonazol može da inhibira metabolizam inhibitora HIV proteaza, kao što i metabolizam vorikonazola može biti inhibiran inhibitorima HIV proteaza.	Pacijente treba pažljivo pratiti u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti lekova, a dozu lekova prilagoditi.
Ostali ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4 supstrati, inhibitori ili CYP450 induktori]	Nije ispitivano klinički. <i>In vitro</i> studije pokazuju da NNRTI mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao što i vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI. Efekat efavirenza na vorikonazol ukazuje da metabolizam vorikonazola može biti indukovano primenom NNRTI.	Pacijente treba pažljivo pratiti u pogledu pojave toksičnosti i/ili gubitka efikasnosti lekova, a dozu lekova prilagoditi.
Cimetidin (400 mg dva puta dnevno) [nespecifični CYP450 inhibitor i povećava pH u želucu]	Vorikonazol $C_{max} \uparrow 18\%$ Vorikonazol $PIK\tau \uparrow 23\%$	Nije potrebno prilagođavanje doze
Digoksin (0,25 mg jednom dnevno) [P-gp supstrat]	Digoksin $C_{max} \leftrightarrow$ Digoksin $PIK\tau \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje doze
Indinavir (800 mg tri puta dnevno) [CYP3A4 inhibitor i supstrat]	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir $PIK\tau \leftrightarrow$ Vorikonazol $C_{max} \leftrightarrow$ Vorikonazol $PIK\tau \leftrightarrow$	Nije potrebno prilagođavanje doze

Makrolidni antibiotici		Nije potrebno prilagođavanje doze
Eritromicin (1 g dva puta dnevno) <i>[CYP3A4 inhibitor]</i>	Vorikonazol C_{max} i $PIK\tau$ ↔	
Azitromicin (500 mg jednom dnevno)	Vorikonazol C_{max} i $PIK\tau$ ↔ Efekat vorikonazola na eritromicin kao i azitromicin nije poznat.	
Mikofenolna kiselina (1 g pojedinačna doza) <i>[supstrat UDP-glukuronil transferase]</i>	Mikofenolna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolna kiselina PIK_t ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Prednizolon (60 mg pojedinačna doza) <i>[CYP3A4 supstrat]</i>	Prednizolon C_{max} ↑ 11% Prednizolon $PIK_{0 \rightarrow \infty}$ ↑ 34%	Nije potrebno prilagođavanje doze
Ranitidin (150 mg dva puta dnevno) <i>[povećava pH u želucu]</i>	Vorikonazol C_{max} i $PIK\tau$ ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primeni leka Vfend kod trudnica.

Studije na životinjama su potvrdile postojanje reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za čoveka je nepoznat.

Vfend se ne sme uzimati za vreme trudnoće, osim ako korist za majku ne prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Žene u reproduktivnom dobu

Žene u reproduktivnom dobu moraju uvek da primene efikasnu kontracepciju za vreme terapije lekom Vfend.

Dojenje

Prisustvo vorikonazola u majčinom mleku nije ispitivano. Dojenje se mora prekinuti za vreme terapije lekom Vfend.

Fertilitet

U studijama na životinjama nije pokazano oštećenje plodnosti mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Vfend može da umereno utiče na sposobnost pacijenata da upravljaju motornim vozilima i mašinama. On može da prouzrokuje prolazne poremećaje vida, uključujući zamućenje vida, izmenjenu/pojačanu vizuelnu percepciju i/ili fotofobiju. Pacijenti moraju da izbegavaju rizične situacije, kao što su vožnja i upravljanje mašinama kada imaju ove simptome.

4.8. Neželjena dejstva

Rezime bezbednosnog profila

Bezbednosni profil vorikonazola se bazira na integrativnoj bazi podataka sa više od 2000 ispitanika (uključujući 1655 pacijenata u terapijskim studijama i 279 u studijama profilakse). Ona predstavlja heterogenu populaciju, koja sadrži pacijente sa hematološkim malignitetima, pacijente sa HIV infekcijom i ezofagealnom kandidijazom i refrakternim gljivičnim infekcijama, pacijente bez neutropenije sa kandidemijom ili aspergilozom i zdrave dobrovoljce. Kod 705 pacijenta terapija vorikonazolom je trajala više od 12 nedelja, a 164 pacijenata je lečeno vorikonazolom više od 6 meseci.

Najčešća neželjena dejstva su bila smetnje u vidu, povišena temperatura, osip, povraćanje, mučnina, dijareja, glavobolja, periferni edemi, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, respiratorni distres i bol u stomaku.

Težina ovih neželjenih dejstava je uglavnom blaga ili umerena. Nisu otkrivene klinički značajne razlike kada su neželjena dejstva analizirana prema godinama, rasi i polu.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Većina studija je imala otvoreni karakter sa praćenjem neželjenih dejstava (donja tabela), koja su klasifikovana po sistemima/organima i učestalosti.

Učestalost je definisana kao: vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo retka ($< 1/10\ 000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, redosled neželjenih dejstava je prikazan po opadajućoj ozbiljnosti.

Neželjena dejstva kod ispitanika koji su lečeni vorikonazolom:

Klasifikacija po sistemima organa	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	
Česta	Gastroenteritis, sinuzitis, gingivitis
Povremena	Pseudomembranozni kolitis, limfangitis, peritonitis
Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznata	Karcinom skvamoznih ćelija*
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Česta	Agranulocitoza, pancitopenija, trombocitopenija, anemija
Povremena	Diseminovana intravaskularna koagulacija, insuficijencija koštane srži, leukopenija, limfadenopatija, eozinofilija
Imunološki poremećaji	
Česta	Hipersenzitivnost
Povremena	Anafilaktoidna reakcija
Endokrinološki poremećaji	
Povremena	Insuficijencija nadbubrega, hipotireoidizam
Retka	Hipertireoidizam

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Vrlo česta	Periferni edem
Česta	Hipoglikemija, hipokalemija, hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	
Česta	Depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, uznemirenost, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo česta	Glavobolja
Česta	Konvulzije, tremor, parestezija, hipertoniya, somnolenca, sinkopa, vrtoglavica
Povremena	Edem mozga, encefalopatija, ekstrapiramidalni sindrom, periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija, nistagmus
Retka	Hepatična encefalopatija, <i>Guillian-Barre</i> sindrom
Poremećaji na nivou oka	
Vrlo česta	Oštećenje vida (uključujući zamućen vid – videti odeljak 4.4, hromatopsiju i fotofobiju)
Česta	Krvarenja u retini
Povremena	Okulogirna kriza, poremećaji optičkog živca (uključujući neuritis n. optici - videti odeljak 4.4), edem papile (videti odeljak 4.4), skleritis, blefaritis, diplopija
Retka	Atrofija optičkog nerva, zamućenje kornee
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	
Povremena	Hipoakuzija, vertigo, zujanje u ušima
Kardiološki poremećaji	
Česta	Supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija
Povremena	Ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, supraventrikularna tahikardija, ventrikularna tahikardija
Retka	<i>Torsades de pointes</i> , kompletni AV blok, blok grane Hisovog snopa, nodalni ritam
Vaskularni poremećaji	
Česta	Hipotenzija, flebitis
Povremena	Tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Vrlo česta	Respiratorni distres
Česta	Akutni respiratorni distres sindrom, edem pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
Vrlo česta	Bol u stomaku, mučnina, povraćanje, dijareja
Česta	Dispepsija, opstipacija, heilitis
Povremena	Pankreatitis, duodenitis, glositis, otečen jezik

Hepatobilijarni poremećaji	
Vrlo česta	Izmenjene vrednosti testova funkcije jetre (uključujući AST, ALT, alkalnu fosfatazu, gama-glutamil transpeptidazu (GGT), laktat dehidrogenazu (LDH), bilirubin)
Česta	Žutica, holestazna žutica, hepatitis
Povremena	Insuficijencija jetre, hepatomegalija, holecistitis, holelitijaza
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	
Vrlo česta	Osip
Česta	Eksfolijativni dermatitis, makulo-papulozni osip, svrab, alopecija, crvenilo
Povremena	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, erythema multiforme, angioedem, psorijaza, urtikarija, alergijski dermatitis, fototoksičnost, makulozni osip, papulozni osip, purpura, ekcem
Retka	Pseudoporfirija, fiksne erupcije na koži
Nepoznata	Kožni lupus eritematozus*
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	
Česta	Bol u leđima
Povremena	Artritis
Nepoznata	Periostitis*
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	
Česta	Akutna renalna insuficijencija, hematurija
Povremena	Renalna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Vrlo česta	Pireksija
Česta	Bol u grudima, otok lica, astenija, stanje slično gripu, drhtavica
Povremena	Reakcije na mestu primene
Laboratorijska ispitivanja	
Česta	Povećan kreatinin u krvi
Povremena	Produžen QTc interval na EKG-u, povećana ureja u krvi, povećan holesterol u krvi

*Neželjeni događaji zabeleženi nakon stavljanja leka u promet

Opis pojedinih neželjenih dejstava

Poremećaji vida

U kliničkim studijama, oštećenja vida prilikom primene vorikonazola su bila vrlo česta. Poremećaji vida povezani sa uzimanjem vorikonazola su vrlo često zabeleženi u terapijskim studijama. U ovim studijama, kratkotrajna, kao i dugotrajna terapija vorikonazolom izaziva kod približno 21% ispitanika izmenjenu/pojačanu vizuelnu percepciju, zamućen vid, promene kolornog vida i fotofobiju. Poremećaji vida su prolazni i potpuno reverzibilni, a većina spontano prolazi u toku 60 minuta. Nisu zabeleženi klinički značajni dugotrajni poremećaji vida. Postoje dokazi da su pri ponovnoj primeni vorikonazola ovi poremećaji slabiji. Poremećaji vida su

uglavnom blagi, retko rezultiraju prekidom terapije i ne izazivaju dugotrajne posledice. Udruženi su sa većom koncentracijom leka u plazmi i/ili primenom većih doza.

Mehanizam ovog neželjenog dejstva je nepoznat, iako izgleda da je primarno mesto gde se oni javljaju retina. U studiji na zdravim dobrovoljcima kod kojih je ispitivano dejstvo 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.

Postoje postmarketinški izveštaji o produženim neželjenim reakcijama na čulo vida (videti odeljak 4.4).

Kožne reakcije

Kožne neželjene reakcije bile su česte kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa vorikonazolom, ali ovi pacijenti su imali druga teška oboljenja i primali su istovremeno više lekova. Osip koji se javio je uglavnom bio blage do umerene jačine. Pacijenti su retko dobijali ozbiljne kožne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i eritema multiforme, za vreme primene leka Vfend.

Pacijente kod kojih se javi osip treba pažljivo pratiti, a primenu leka Vfend obustaviti ako lezije progrediraju. Fotosenzitivne reakcije su opisane, naročito za vreme dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4).

Postoje izveštaji o pojavi karcinoma skvamoznih ćelija kože kod pacijenata koji su bili na dugotrajnoj terapiji lekom Vfend, ali mehanizam nastanka nije utvrđen (videti odeljak 4.4).

Funkcionalni testovi jetre

Ukupna incidencija klinički značajnih abnormalnosti transaminaza u kliničkim ispitivanjima vorikonazola iznosi 13,5% (258/1918). Patološke analize za procenu funkcije jetre su bile povezane sa većom plazma koncentracijom i/ili većom dozom vorikonazola. Većina odstupanja od normalnih vrednosti funkcionalnih testova jetre su ili prolazila za vreme terapije bez korekcije doze ili posle korekcije doze uključujući prekid terapije.

Kod pacijenata koji imaju druga ozbiljna oboljenja primena vorikonazola je retko udružena sa ozbiljnom hepatotoksičnošću. Ovo uključuje slučajeve žutice i retko hepatitisa i hepatične insuficijencije koja može imati smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

Reakcije na mestu primene infuzije

Kod zdravih dobrovoljaca je za vreme intravenske infuzije vorikonazola opisana pojava anafilaktoidnih reakcija, uključujući rumenilo, groznicu, znojenje, tahikardiju, nelagodnost u grudima, nedostatak daha, nesvesticu, mučninu, svrab i ospu. Simptomi se javljaju odmah po započinjanju infuzije (videti odeljak 4.4).

Profilaksa

U otvorenoj, komparativnoj, multicentričnoj studiji koja je poredila vorikonazol i itrakonazol u primarnoj profilaksi kod odraslih i adolescenata, primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija bez prethodno dokazane ili suspektne invazivne gljivične infekcije, zabeležen je trajni prekid terapije vorikonazolom zbog neželjenih događaja kod 39,3% ispitanika u odnosu na 39,6% u grupi koja je primala itrakonazol. Neželjeni događaji na jetri izazvani lečenjem doveli su do trajnog prekida lečenja vorikonazolom kod 50 ispitanika (21,4%), odnosno do trajnog prekida lečenja itrakonazolom kod 18 pacijenata (7,1%).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost vorikonazola ispitivana je kod 285 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 2 do <12 godina, koji su primali vorikonazol u farmakokinetičkim studijama (127 pedijatrijskih pacijenata) i u okviru programa primene leka iz milosrđa (158 pedijatrijskih pacijenata). Profil neželjenih reakcija kod ovih 285 pedijatrijskih pacijenata bio je isti kao 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 programa primene leka iz milosrđa, prijavljene su sledeće neželjene reakcije (za koje povezanost sa vorikonazolom ne može biti isključena): fotosenzitivne reakcije (1), aritmija (1), pankreatitis (1),

povećanje bilirubina u krvi (1), povećanje enzima jetre (1), osip (1) i edem papile(1). U postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi pankreatitisa kod pedijatrijskih pacijenata.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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

4.9. Predoziranje

U kliničkim studijama su opisana 3 slučaja akcidentalnog trovanja. Sva su se desila kod dece, koja su primila do pet puta veću dozu vorikonazola od preporučene intravenske doza. Kod ove dece je opisan jedan slučaj fotofobije koja je trajala 10 minuta.

Ne postoji antidot za vorikonazol.

Vorikonazol se uklanja hemodijalizom brzinom od 121 mL/min. Vehikulum u intravenskoj formulaciji, SBECD se hemodijalizom odstranjuje brzinom od 55 mL/min. Kod predoziranja, hemodijaliza može pomoći za uklanjanje vorikonazola i SBECD iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku primenu - derivati triazola

ATC kod: J02AC03

Mehanizam dejstva

Vorikonazol je antigljivični lek, derivat triazola. Njegov primarni mehanizam delovanja je inhibicija citohrom P-450-zavisne demetilacije 14 α -lanosterola gljivica, što predstavlja esencijalni korak u biosintezi ergosterola gljivica. Akumulacija 14 α -metilsterola u korelaciji je sa gubitkom ergosterola iz ćelijske membrane gljivica što može biti mehanizam antigljivične aktivnosti vorikonazola. Pokazano je da je vorikonazol selektivniji za citohrom P450 enzime gljivica nego za različite citohrom P450 enzimske sisteme sisara.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

U 10 terapijskih studija, srednja vrednost prosečnih i maksimalnih koncentracija vorikonazola u plazmi ispitanika bila je 2425 ng/mL (1193 do 4380 ng/mL), odnosno 3742 ng/mL (2027 do 6302 ng/mL). Pozitivna korelacija između srednje, maksimalne i minimalne koncentracije vorikonazola u plazmi i efikasnosti u terapijskim studijama nije ustanovljena niti je istražena u studijama profilakse.

Farmakokinetsko-farmakodinamska analiza podataka iz kliničkih studija ustanovila je pozitivnu korelaciju između koncentracija vorikonazola u plazmi i patoloških vrednosti funkcionalnih testova jetre, kao i poremećaja vida. Prilagođavanje doza u studijama profilakse nije istraženo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pokazano je *in vitro* da vorikonazol ima širok spektar antigljivične aktivnosti protiv *Candida spp.* (uključujući flukonazol-rezistentnu *C. krusei* i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) i da deluje fungicidno protiv svih testiranih vrsta *Aspergillus*-a. Takođe, vorikonazol pokazuje *in vitro* fungicidnu aktivnost protiv novijih vrsta gljivičnih patogena, uključujući *Scedosporium* ili *Fusarium* koji pokazuju ograničenu osetljivost na postojeće antigljivične lekove.

Klinička efikasnost, definisana kao parcijalni ili potpuni odgovor, pokazana je za *Aspergillus spp.* uključujući *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida spp.*, uključujući *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* i ograničeni broj *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* i *C. guilliermondii*, *Scedosporium spp.*, uključujući *S. apiospermum*, *S. prolificans* i *Fusarium spp.*

Druge tretirane gljivične infekcije (često sa parcijalnim ili sa kompletnim odgovorom, videti Kliničko iskustvo) uključuju izolovane slučajeve *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium spp.* uključujući *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* i *Trichosporon spp.*, uključujući *T. beigelii* infekcije.

In vitro aktivnost protiv kliničkih izolata uočena je za *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.*, *Bipolaris spp.*, *Cladophialophora spp.* i *Histoplasma capsulatum*, za koje inhibitorne koncentracije vorikonazola iznose od 0,05 do 2 mikrograma/mL.

In vitro aktivnost vorikonazola pokazana je i protiv sledećih patogena: *Curvularia spp.* i *Sporothrix spp.*, ali klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Granične vrednosti

Uzorke za gljivične kulture i druga relevantna laboratorijska ispitivanja (serologija, histopatologija) treba uzeti pre početka terapije, kako bi se izolovali i identifikovali uzročnici infekcije. Terapija se može započeti i pre nego što rezultati kultura i drugih laboratorijskih ispitivanja budu gotovi; međutim, kada se dobiju rezultati ovih ispitivanja, treba korigovati antiinfektivnu terapiju na osnovu njih.

Vrste koje su najčešći uzročnici infekcija kod ljudi uključuju *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* i *C. krusei*, i za sve njih minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) vorikonazola obično ne prelaze 1 mg/L.

Međutim, *in vitro* aktivnost vorikonazola protiv *Candida spp.* nije ujednačena. Posebno kod *C. glabrata*, MIK vorikonazola za flukonazol rezistentne izolate proporcionalno su veći nego MIK i za flukonazol osetljive izolate. Zbog toga, treba učiniti sve da se identifikuje vrsta *Candida*. Ukoliko su dostupni rezultati ispitivanja antifungalne osetljivosti, rezultati MIK mogu se interpretirati pomoću graničnih vrednosti koje je ustanovila Evropska komisija za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

EUCAST granične vrednosti MIK

Candida vrste	Granične vrednosti MIK (mg/L)	
	≤S (osetljiv)	>R (rezistentan)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Nedovoljno podataka	
<i>Candida krusei</i> ³	Nedovoljno podataka	
ostale <i>Candida spp.</i> ⁴	Nedovoljno podataka	

- ¹ Sojevi kod kojih su vrednosti za MIK iznad granice osetljivosti (S) su retki ili još nisu prijavljeni. Identifikacija i ispitivanje antimikrobne osetljivosti ovakvih izolata se mora ponoviti i ako se rezultati potvrde, izolate treba poslati u referentnu laboratoriju.
- ² U kliničkim studijama, odgovor na vorikonazol kod pacijenata sa infekcijom *C. glabrata* bio je 21% slabiji u odnosu na pacijente sa infekcijom izazvanom *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Međutim, ovaj slabiji odgovor nije bio u korelaciji sa povišenim MIK.
- ³ U kliničkim studijama, odgovor na vorikonazol kod pacijenata sa infekcijom *C. krusei* bio je sličan onom kod pacijenata sa infekcijom *C. albicans*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis*. Međutim, pošto je bilo samo 9 slučajeva na raspolaganju za EUCAST analizu, još uvek nema dovoljno podataka za postavljanje kliničkih graničnih vrednosti za *C. krusei*.
- ⁴ EUCAST nije odredio granične vrednosti za vorikonazol nezavisno od vrste gljivica.

Kliničko iskustvo

Uspešan ishod u ovom delu definisan je kao kompletan ili parcijalni odgovor.

Aspergillus infekcije – efikasnost kod pacijenata sa aspergilozom i lošom prognozom

Vorikonazol je *in vitro* pokazao fungicidnu aktivnost protiv *Aspergillus spp.* Efikasnost i benefit u preživljavanju vorikonazola u odnosu na konvencionalnu terapiju amfotericinom B u primarnoj terapiji akutne invazivne aspergiloze, pokazani su u jednoj otvorenoj, randomizovanoj, multicentričnoj studiji na 277 imunokompromitovanih pacijenata, lečenih 12 nedelja. Vorikonazol je primenjivan intravenski u udarnoj dozi od 6 mg/kg na 12 sati tokom prvih 24 sata, posle čega je usledila doza održavanja od 4 mg/kg svakih 12 sati tokom najmanje 7 dana. Posle toga pacijent je mogao biti prebačen na oralnu formulaciju u dozi od 200 mg na 12 sati. Prosečno trajanje intravenske terapije vorikonazolom bilo je 10 dana (od 2 do 85 dana). Nakon intravenske terapije vorikonazolom, prosečno trajanje terapije oralnim oblikom vorikonazola bilo je 76 dana (od 2 do 232 dana).

Zadovoljavajući opšti odgovor (kompletno ili parcijalno povlačenje svih simptoma i znakova, radiografskih/bronhoskopskih abnormalnosti prisutnih na početku) postignut je kod 53% pacijenata lečenih vorikonazolom, u odnosu na 31% pacijenata lečenih komparativnim lekom. Stopa preživljavanja posle 84 dana je bila statistički značajno veća u grupi na vorikonazolu u odnosu na komparator. Klinički i statistički značajan benefit pokazan je u korist vorikonazola i u odnosu na vreme do smrti i u odnosu na vreme do prekida terapije zbog pojave toksičnosti.

Ova studija je potvrdila nalaze jedne ranije sprovedene, prospektivne studije gde je dobijen pozitivan ishod kod pacijenata sa faktorima rizika za lošu prognozu, uključujući odbacivanje grafta, a naročito cerebralne infekcije (koje su obično udružene sa skoro 100% smrtnošću).

U studije su bili uključeni pacijenti nakon transplantacije kostne srži i organa, sa hematološkim malignitetima, karcinomom i AIDS-om koji su imali cerebralnu, sinusnu, plućnu i diseminovanu aspergilozu.

Kandidemija kod pacijenata bez neutropenije

U otvorenoj, komparativnoj studiji pokazana je efikasnost vorikonazola u poređenju sa terapijskim režimom amfotericin B pa flukonazol, u primarnoj terapiji kandidemije. Tri stotine sedamdeset (370) ne-neutropenijskih pacijenata (preko 12 godina starosti) sa dokumentovanom kandidemijom bili su uključeni u studiju, od kojih je 248 lečeno vorikonazolom. 9 ispitanika u vorikonazol grupi i 5 u grupi na amfotericinu B i flukonazolu imali su mikološki dokazane infekcije dubokih tkiva. Pacijenti sa insuficijencijom bubrega su isključeni iz studije. Srednje trajanje terapije bilo je 15 dana u obe grupe. U primarnoj analizi, uspešan odgovor je procenjen od strane nezavisne Komisije za procenu podataka (*Data Review Committee*), bio je definisan kao povlačenje/poboljšanje svih kliničkih znakova i simptoma infekcije sa eradikacijom *Candida-e* iz krvi i sa mesta infekcije u dubokim tkivima, 12 nedelja posle završetka terapije. Pacijenti koji nisu bili na pregledu 12 nedelja posle završetka terapije smatrani su terapijskim neuspehom. U ovoj analizi uspešan odgovor postignut je kod 41% pacijenata, u obe grupe.

U sekundarnoj analizi, koja je izvršena na osnovu procene Komisije za procenu podatka (DRC) na poslednjem pregledu pacijenata (kraj terapije ili 2, 6 ili 12 nedelja posle kraja terapije), uspešan odgovor postignut je kod 65% pacijenata u grupi na vorikonazolu i kod 71% pacijenata u grupi na amfotericinu B i flukonazolu. Procena istraživača o uspešnosti ishoda terapije u svakoj od navedenih vremenskih tačaka prikazana je u sledećoj tabeli:

Vreme pregleda (procene pacijenta)	Vorikonazol (N=248)	Amfotericin B→flukonazol (N=122)
Kraj terapije	178 (72%)	88 (72%)
2 nedelje posle kraja terapije	125 (50%)	62 (51%)
6 nedelja posle kraja terapije	104 (42%)	55 (45%)
12 nedelja posle kraja terapije	104 (42%)	51 (42%)

Ozbiljne refrakterne *Candida* infekcije

Studija je obuhvatila 55 pacijenata sa ozbiljnim, refrakternim, sistemskim *Candida* infekcijama (uključujući kandidemiju, diseminovanu i druge invazivne kandidijaze) kod kojih je prethodna antifungalna terapija, pre svega sa flukonazolom, bila bez efekta. Uspešan odgovor je postignut kod 24 pacijenta (15 kompletan, 9 parcijalan odgovor). Kod flukonazol-rezistentnih ne-*albicans* vrsta, uspešan ishod dobijen je u 3/3 *C. krusei* infekcije (kompletan odgovor) i 6/8 *C. glabrata* (5 kompletnih, 1 parcijalni odgovor) infekcija. Ove podatke o kliničkoj efikasnosti podržavaju ograničeni podaci o osetljivosti.

Scedosporium i *Fusarium* infekcije

Pokazano je da je vorikonazol efikasan protiv sledećih retkih gljivičnih patogena:

Scedosporium spp.: Uspešan odgovor na terapiju vorikonazolom postignut je kod 16 (6 kompletan, 10 parcijalni odgovor) od 28 pacijenata sa *S. apiospermum* i 2 (oba parcijalni odgovor) od 7 pacijenata sa *S. prolificans* infekcijom. Dodatno, uspešan odgovor je postignut kod 1 od 3 pacijenta sa infekcijom prouzrokovanom sa više od jednog mikroorganizma uključujući i *Scedosporium spp.*

Fusarium spp.: 7 (3 kompletna, 4 parcijalna odgovora) od 17 pacijenata je bilo uspešno lečeno sa vorikonazolom. Od ovih 7 pacijenata, 3 su imala infekciju oka, 1 sinusa a 3 diseminovanu infekciju. Četiri dodatna pacijenta sa fuzariozom imali su infekciju prouzrokovanu sa više mikroorganizama; dvoje od njih imalo je uspešan ishod.

Većina pacijenata koji su primili terapiju vorikonazolom za gore pomenute retke infekcije, nisu podnosili ili su bili refrakterni na prethodnu antifungalnu terapiju.

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – efikasnost kod primalaca transplantata hematopoetskih matičnih ćelija bez prethodno potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije

Primena vorikonazola u primarnoj profilaksi upoređivana je sa itrakonazolom u otvorenoj, komparativnoj, multicentričnoj studiji kod odraslih i adolescenata koji su primaoci alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija bez prethodne potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije. Terapijski uspeh je definisan kao mogućnost da se nastavi profilaksa primenom ispitivanog leka 100 dana nakon izvršene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija (bez prestanka duže od 14 dana) i preživljavanje bez potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije u toku 180 dana nakon izvršene transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija. Modifikovanu *intent-to-treat* (MITT) grupu činilo je 465 primalaca alogenog transplatata hematopoetskih matičnih ćelija, od kojih je 45% imalo akutnu mijeloidnu leukemiju (AML). Od tih pacijenata, 58% je podvrgnuto postupku mijeloablacije. Profilaksa ispitivanim lekom je započeta neposredno nakon transplantacije

hematopoetskih matičnih ćelija: 224 ispitanika je primalo vorikonazol, a 241 ispitanik je primao itrakonazol. Prosečno trajanje profilakse ispitivanim lekom iznosilo je 96 dana za vorikonazol, odnosno 68 dana za itrakonazol u MITT grupi.

Stopa uspeha i drugi sekundarni ishodi su prikazani u donjoj tabeli:

Ishod studije	Vorikonazol N=224	Itrakonazol N=241	Razlika proporcija i 95% interval pouzdanosti (CI)	p- vrednost
Uspeh 180. dana*	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%; 25,1%)**	0,0002**
Uspeh 100. dana	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%; 24,2%)**	0,0006**
Završeno najmanje 100 dana profilakse ispitivanim lekom	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%; 23,5%)	0,0015
Preživljavanje do 180. dana	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%; 7,4%)	0,9107
Razvijena dokazana ili suspektna IFI do 180. dana	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%; 1,6%)	0,5390
Razvijena dokazana ili suspektna IFI do 100. dana	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	0,4589
Razvijena dokazana ili suspektna IFI tokom primene ispitivanog leka	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%; 0,2%)	0,0813

* Primarni ishod studije

** Razlika proporcija, 95% CI i p-vrednost dobijeni nakon podešavanja za randomizaciju

U tabelama u nastavku prikazana je stopa razvoja probojne invazivne gljivične infekcije do 180. dana, kao i primarni ishod studije (uspeh 180. dana) kod pacijenata sa akutnom mijeloidnom leukemijom, odnosno pacijenata podvrgnutih mijeloablaciji.

Akutna mijeloidna leukemija

Ishod studije	Vorikonazol (N=98)	Itrakonazol (N=109)	Razlika proporcija i 95% interval pouzdanosti (CI)
Proboj IFI – 180. dan	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%; 2,4%) **
Uspeh 180. dana*	55 (56,1%)	45 (41,3%)	14,7% (1,7%; 27,7%)***

* Primarni ishod studije

** Koristeći marginu od 5%, pokazana je neinferiornost

*** Razlika proporcija, 95% CI dobijena nakon podešavanja za randomizaciju

Mijeloablacija

Ishod studije	Vorikonazol (N=125)	Itrakonazol (N=143)	Razlika proporcija i 95% interval pouzdanosti (CI)
Proboj IFI – 180. dan	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%; 2,7%) **
Uspeh 180. dana*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%; 31,7%)***

* Primarni ishod studije

** Koristeći marginu od 5%, pokazana je neinferiornost

*** Razlika proporcija, 95% CI dobijena nakon podešavanja za randomizaciju

Sekundarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – efikasnost kod primalaca transplantata hematopoetskih matičnih ćelija sa prethodno potvrđenom ili suspektnom invazivnom gljivičnom infekcijom

Primena vorikonazola u sekunadarnoj profilaksi ispitivana je u otvorenoj, nekomparativnoj, multicentričnoj studiji kod odraslih primalaca alogenog transplantata hematopoetskih matičnih ćelija sa prethodno potvrđenom ili suspektnom invazivnom gljivičnom infekcijom. Primarni ishod predstavljala je stopa pojave potvrđene ili suspektne invazivne gljivične infekcije tokom prve godine nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija. Modifikovanu *intent-to-treat* (MITT) grupu činilo je 40 pacijenata sa prethodnom invazivnom gljivičnom infekcijom, uključujući 31 pacijenta sa aspergilozom, 5 pacijenata sa kandidijazom i 4 pacijenta sa drugim tipom invazivne gljivične infekcije. Prosečno trajanje profilakse ispitivanim lekom iznosilo je 95,5 dana u MITT grupi.

Kod 7,5% pacijenata (3/40) razvila se potvrđena ili suspektna invazivna gljivična infekcija tokom prve godine nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija, uključujući jedan slučaj kandidemije, jedan slučaj scedosporioze (oba slučaja predstavljala su relaps prethodne invazivne gljivične infekcije) i jedan slučaj zigomikoze. Stopa preživljavanja 180. dana iznosila je 80,0% (32/40), a prve godine 70,0% (28/40).

Trajanje terapije

U kliničkim studijama, 705 pacijenata lečeno je vorikonazolom duže od 12 nedelja, a 164 pacijenata primalo je vorikonazol i duže od 6 meseci.

Pedijatrijska populacija

Šezdeset jedan pedijatrijski pacijent starosti od 9 meseci do 15 godina sa utvrđenom ili verovatnom invazivnom gljivičnom infekcijom, lečen je vorikonazolom. U ovu populaciju bilo je uključeno 34 pacijenta od 2 do < 12 godina i 20 pacijenata od 12-15 godina starosti.

Kod većine (57/61) prethodna antigljivična terapija nije bila uspešna. U terapijske studije bilo je uključeno 5 pacijenata, starosti od 12-15 godina, a ostali pacijenti primali su vorikonazol u okviru programa primene leka iz milosrđa. Osnovna oboljenja kod ovih pacijenata bili su hematološki maligniteti (27 pacijenata) i hronična granulomatozna bolest (14 pacijenata). Najčešće lečena gljivična infekcija bila je aspergiloza (43/61; 70%).

Kliničke studije u kojima je ispitivan QTc interval

U placebo-kontrolisanoj, randomizovanoj, ukrštenoj studiji sa pojedinačnom dozom, na zdravim dobrovoljcima, ispitivani su efekti tri oralne doze vorikonazola i ketokonazola na QTc interval. Placebo-kontrolisano prosečno maksimalno povećanje QTc intervala u odnosu na početne vrednosti posle 800, 1200 i 1600 mg vorikonazola bilo je 5,1, 4,8 i 8,2 msec, redom, a u grupi koja je dobila 800 mg ketokonazola, 7,0 msec. Nijedan ispitanik u obe grupe nije imao produženje QTc \geq 60 msec u odnosu na početne vrednosti. Takođe, nijedan ispitanik nije imao produženje QTc intervala preko potencijalno klinički značajne granične vrednosti od 500 msec.

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšte farmakokinetičke osobine

Farmakinetika vorikonazola definisana je na zdravim ispitanicima, specijalnim populacijama i na pacijentima. Farmakokinetički parametri koji pokazuju brzu i konzistentnu resorpciju, akumulaciju i nelinearnu farmakokinetiku, dobijeni pri oralnoj primeni 200 ili 300 mg vorikonazola, dva puta dnevno, tokom 14 dana, na pacijentima sa rizikom od aspergiloze (uglavnom pacijenti sa malignim neoplazmama limfnog ili hematopoetskog tkiva) u saglasnosti su sa podacima dobijenim na zdravim ispitanicima.

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog saturacije njegovog metabolizma. Sa porastom doze dolazi do više nego proporcionalnog povećanja izloženosti leku. Izračunato je da, u proseku, povećanje oralne doze sa 200 mg dva puta dnevno na 300 mg, dva puta dnevno, dovodi do 2,5 puta veće izloženosti (PIK τ).

Primenom oralne doze održavanja od 200 mg (ili 100 mg za pacijente sa telesnom masom < od 40 kg) obezbeđuje se izloženost vorikonazolu slična onoj koja se dobija posle primene intravenske doze od 3 mg/kg. A oralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za pacijente sa telesnom masom < od 40 kg) obezbeđuje se izloženost vorikonazolu slična onoj koja se dobija posle primene intravenske doze od 4 mg/kg. Kada se primeni preporučeni intravenski ili oralni udarni režim doziranja ravnotežna koncentracija u plazmi postiže se za 24 sata. Bez udarne doze, pri višestrukoj primeni dva puta dnevno, do akumulacije sa ravnotežnim koncentracijama vorikonazola u plazmi, dolazi, kod većine ispitanika, šestog dana.

Resorpcija

Vorikonazol se brzo i skoro kompletno resorbuje posle oralne primene, a maksimalne plazma koncentracije (C_{max}) postižu se 1 do 2 sata od primene leka. Apsolutna bioraspoloživost vorikonazola posle oralne primene je 96%. Kada se višestruke doze vorikonazola primene sa hranom koja je bogata mastima, C_{max} i $PIK\tau$ se smanjuju za 34% odnosno 24%, redom. Na resorpciju vorikonazola ne utiču promene pH u želucu.

Distribucija

Volumen distribucije vorikonazola u ravnotežnom stanju iznosi 4,6 L/kg, što ukazuje na široku distribuciju u tkiva. Vezivanje za proteine plazme je 58%.

Kod svih 8 pacijenata, koji su učestvovali u programu primene leka iz milosrđa u uzorcima cerebrospinalne tečnosti otkrivene su merljive koncentracije vorikonazola.

Metabolizam

U *in vitro* studijama pokazano je da se vorikonazol metaboliše putem citohrom P450 izoenzima jetre CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4.

Postoje velike inter-individualne razlike u farmakokinetici vorikonazola.

In vivo studije su pokazale da je CYP2C19 značajno uključen u metabolizam vorikonazola. Ovaj enzim pokazuje genetski polimorfizam. Na primer, za 15-20% azijske populacije može se očekivati da su spori metabolizeri. Za populaciju bele i crne rase prevalencija sporih metabolizera je od 3-5%. Studije sprovedene na populaciji zdravih ispitanika bele rase i Japana pokazale su da spori metabolizeri imaju u proseku 4-puta veću izloženost ($PIK\tau$) vorikonazolu nego odgovarajući homozigotni brzi metabolizeri. Ispitanici koji su heterozigotni ekstenzivni metabolizeri imaju u proseku 2-puta veći $PIK\tau$ vorikonazola u odnosu na odgovarajuće homozigotne ekstenzivne metabolizere.

Glavni metabolit vorikonazola je N-oksid, koji čini 72% cirkulišućih, radioaktivno obeleženih metabolita u plazmi. Ovaj metabolit ima minimalnu antigljivičnu aktivnost i ne doprinosi ukupnoj efikasnosti vorikonazola.

Eliminacija

Vorikonazol se eliminiše putem metabolizma u jetri, a manje od 2% doze eliminiše se nepromenjeno urinom.

Posle primene radioaktivno obeleženog vorikonazola, približno 80% radioaktivnosti pojavljuje se u urinu posle višestruke primene intravenske doze, a 83% posle višestruke primene oralne doze. Većina (>94%) ukupne radioaktivnosti eliminiše se urinom u toku prvih 96 sati i posle oralne i posle intravenske primene leka.

Terminalno poluvreme eliminacije vorikonazola zavisi od doze i iznosi približno 6 sati za dozu od 200 mg (oralno). Zbog nelinearne farmakokinetike, terminalno poluvreme eliminacije nije dobar parametar za predikciju akumulacije ili eliminacije vorikonazola.

Farmakokinetika u specijalnim populacijama pacijenata

Pol

U jednoj studiji višestrukih oralnih doza, C_{max} i $PIK\tau$ kod zdravih mladih žena bile su 83% odnosno 113% veće, nego kod zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istoj studiji, nije bilo značajnih razlika u C_{max} i $PIK\tau$ između zdravih starijih muškaraca i zdravih starijih žena (≥ 65 godina).

U kliničkom programu, nije bilo podešavanja doze u odnosu na pol. Bezbedosni profil i plazma koncentracije bili su slični kod pacijenata muškog i ženskog pola. Zbog toga, nije potrebna podešavati dozu u zavisnosti od pola.

Stariji pacijenti

U studiji višestrukih oralnih doza C_{max} i $PIK\tau$ kod zdravih starijih muškaraca (≥ 65 godina) bile su 61% odnosno 86% veće, nego kod mlađih zdravih muškaraca (18-45 godina). Nije bilo značajne razlike u C_{max} i $PIK\tau$ kod zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

U terapijskim studijama nije vršeno podešavanje doze u zavisnosti od godina starosti. Uočena je povezanost između plazma koncentracije i godina starosti. Bezbedosni profil vorikonazola kod mlađih i starijih pacijenata bio je sličan, tako da nije potrebno podešavati dozu kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze kod dece i adolescenata određene su na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka dobijenih na 112 imunokompromitovanih pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitovanih adolescenata uzrasta od 12 do <17 godina. U tri pedijatrijske farmakokinetičke studije ispitivana je primena višestrukih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dva puta dnevno i višestrukih oralnih doza (korišćen je prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg, 6 mg/kg i 200 mg dva puta dnevno. U jednoj farmakokinetičkoj studiji na adolescentima ispitivana je primena intravenskih udarnih doza od 6 mg/kg dva puta dnevno prvog dana posle kojih su usledile intravenske doze od 4 mg/kg dva puta dnevno i primena tableta od 300 mg dva puta dnevno. Uočena je veća inter-individualna varijabilnost kod pedijatrijskih pacijenata u poređenju sa odraslim osobama.

Poređenjem farmakokinetičkih podataka dobijenih na populaciji pedijatrijskih i odraslih pacijenata pokazano je da je očekivana ukupna izloženost ($PIK\tau$) kod dece posle primene intravenske udarne doze od 9 mg/kg bila slična sa $PIK\tau$ kod odraslih posle intravenske udarne doze od 6 mg/kg. Očekivana ukupna izloženost kod dece posle primene intravenskih doza održavanja od 4 i 8 mg/kg, dva puta dnevno, bila je slična onoj koja je dobijena kod odraslih posle intravenskih doza od 3 i 4 mg/kg, dva puta dnevno. Očekivana ukupna izloženost kod dece posle primene oralne doze održavanja od 9 mg/kg (maksimalno 350 mg), dva puta dnevno, bila je slična onoj kod odraslih posle primene oralne doze od 200 mg, dva puta dnevno. Sa intravenskom dozom od 8 mg/kg dobija se izloženost približno 2 puta veća od one koja se dobija sa oralnom dozom od 9 mg/kg.

Veća intravenska doza održavanja kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle ukazuje da pedijatrijski pacijenti raspolazu većim kapacitetima za eliminaciju vorikonazola u odnosu na odrasle zbog veće mase jetre u odnosu na telesnu masu. Međutim, kod pedijatrijskih pacijenata sa malapsorpcijom i veoma malom telesnom masom za dati uzrast, oralna bioraspoloživost može biti ograničena. U tom slučaju preporučuje se intravenska primena vorikonazola.

Izloženost vorikonazolu kod većine adolescenata bila je slična kao kod odraslih pacijenata na istom režimu doziranja. Međutim, uočena je niža izloženost kod pojedinih mlađih adolescenata sa nižom telesnom masom u odnosu na odrasle. Postoji verovatnoća da je metabolizam vorikonazola kod ovih ispitanika sličniji metabolizmu kod dece nego kod adolescenata/odraslih. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize preporučuje se da adolescenti od 12 do 14 godina sa telesnom masom manjom od 50 kg primaju doze za decu (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (serumski kreatinin > 2,5 mg/dL), dolazi do kumulacije intravenskog vehikuluma, SBECD (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Posle pojedinačne oralne doze (200 mg), PIK je 233% veća kod ispitanika sa blagom do umerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Oštećenje funkcije jetre ne utiče na vezivanje vorikonazola za proteine plazme.

U jednoj studiji višestruke oralne primene vorikonazola, $PIK\tau$ je bila slična kod ispitanika sa umerenom cirozom jetre (Child-Pugh B) koji su dobijali dozu održavanja od 100 mg, dva puta dnevno i ispitanika sa normalnom funkcijom jetre koji su dobijali 200 mg, dva puta dnevno. Farmakokinetički podaci za pacijente sa teškom cirozom jetre (Child-Pugh C) nisu dostupni (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti pri ponovljenom doziranju vorikonazola pokazale su da je jetra ciljani organ. Hepatotoksičnost se razvila pri koncentracijama u plazmi koje su slične onima koje se dobijaju sa terapijskim dozama kod ljudi, što je zajedničko sa drugim antigljivičnim lekovima. Kod pacova, miševa i pasa, vorikonazol je takođe indukovao minimalne promene na nadbubrežnoj žlezdi. Konvencionalne studije ispitivanja farmakološke bezbednosti leka, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala nisu otkrile posebne opasnosti za ljude.

U studijama ispitivanja reproduktivne toksičnosti, pokazano je da je vorikonazol teratogen kod pacova i embriotoksičan kod kunića pri sistemskoj izloženosti koja je jednaka onoj koja se dobija kod ljudi pri terapijskim dozama leka. U studijama ispitivanja toksičnosti na pre- i postnatalni razvoj kod pacova pri koncentracijama u plazmi koje su niže od onih koje su dobijene ljudi sa terapijskim dozama, vorikonazol je produžio trajanje gestacije i porođaja i prouzrokovao distociju sa posledičnim povećanjem mortaliteta majki i smanjenim perinatalnim preživljavanjem plodova. Efekti na porođaj verovatno su posredovani mehanizmima specifičnim za vrstu, uključujući smanjenje nivoa estradiola, i u saglasnosti su sa onima koji su već otkriveni za druge azolne antigljivične lekove. Primena vorikonazola nije izazvala poremećaj plodnosti kod mužjaka i ženki pacova pri koncentracijama u plazmi koje su slične onima koje se dobijaju kod ljudi pri primeni terapijskih doza.

Pretklinički podaci dobijeni u studijama toksičnosti pri ponovljenom doziranju pokazali su da su glavni efekti intravenskog vehikuluma, SBECD, vakuolizacija epitela urinarnog trakta i aktivacija makrofaga u jetri i plućima. Pošto je rezultat GPMT testa (*guinea pig maximisation test*) bio pozitivan, lekari koji propisuju ovaj lek treba stalno da imaju na umu da intravenska formulacija leka poseduje senzibilišući potencijal. Standardne studije genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti sa ekscipijensom SBECD nisu otkrile posebne opasnosti za ljude. Studije kancerogenosti sa SBECD nisu rađene. Nečistoća, prisutna u SBECD, je alkilirajući mutageni agens, dokazano kancerogen na glodarima. Ovu nečistoću treba smatrati kancerogenom kod ljudi. U svetlu ovih podataka terapija intravenskom formulacijom ne sme da traje duže od 6 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sulfobutiletar- β -ciklodekstrin-natrijum (SBECD).

6.2. Inkompatibilnost

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

Produkti krvi i rastvori za nadoknadu elektrolita:

Poremećaje elektrolita kao što su hipokalemija, hipomagnezija i hipokalcemija treba korigovati pre početka terapije vorikonazolom (videti odeljak 4.2 i 4.4). Vfend ne sme da se primenjuje istovremeno sa bilo kojim produktom krvi ili bilo kojom kratkotrajnom infuzijom za nadoknadu elektrolita, čak iako dve infuzije idu preko odvojenih linija.

Totalna parenteralna ishrana:

Totalna parenteralna ishrana (TPI) ne treba da se prekida kada se propiše Vfend, 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 držač od onog koji se koristi za Vfend. Vfend ne sme da se razblažuje sa infuzijom 4,2% natrijum-bikarbonata. Kompatibilnost sa drugim koncentracijama je nepoznata.

Ovaj medicinski proizvod ne sme da se meša sa drugim medicinskim proizvodima osim onih pomenutih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Vfend prašak za rastvor za infuziju (pre rekonstitucije): tri (3) godine.

Vfend koncentrovani rastvor pripremljen prema uputstvu (10 mg/mL): hemijski i fizički stabilan 24 sata u frižideru (2 °C do 8 °C).

Vfend je jednodozni sterilni liofilizat bez konzervansa. Zato, sa mikrobiloške tačke gledišta, jednom pripremljen, ovaj proizvod mora da se iskoristi odmah. Ako se lek ne iskoristi odmah, isključiva odgovornost korisnika su rok upotrebe leka i uslovi koji su ostvareni pre primene leka, a normalno ne treba da budu duži od 24 sata, na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se priprema ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Za čuvanje pripremljenog koncentrovanog rastvora posle rekonstitucije medicinskog proizvoda, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Pakovanje za jednokratnu upotrebu:

Unutrašnje pakovanje: bočica zapremine 30 mL izrađena od providnog stakla tip I, sa silikonskim zatvaračem od hlorbutil-stirena sive boje, lakiranom aluminijumskom kapicom i flip-off poklopcem od polipropilena.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa uputstvom.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

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

Sadržaj jedne bočice (liofilizirani prašak) se rekonstituiše sa 19 mL vode za injekcije ili sa 19 ml 0,9% rastvora natrijum-hlorida da bi se dobila ekstraktabilna zapremina od 20 mL bistrog koncentrovanog rastvora koji sadrži 10 mg/mL vorikonazola. Ne treba koristiti lek Vfend, ako vakuum ne dozvoljava da se rastvarač ubrizga u bočicu. Preporučuje se da se koriste standardni špricevi od 20 mL (neautomatski) da bi bili sigurni da je ubrizgano tačno 19 mL vode za injekcije ili 19 mL 0,9% rastvora natrijum-hlorida. Ovaj medicinski proizvod je samo za jednokratnu upotrebu i neiskorišćeni rastvor treba da se baci. Samo bistar rastvor, bez čestica može da se koristi.

Priprema za aplikaciju leka: zapremine koncentrovanog rastvora (10 mg/mL) koje treba da se dodaju u odgovarajuće kompatibilne infuzione rastvore, da bi se pripremila finalna koncentracija vorikonazola u rastvoru od 0,5-5 mg/mL prikazane su u sledećoj tabeli:

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

Telesna masa (kg)	Zapremina Vfend koncentrata (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 (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)	-	-

Infuzioni rastvori koji su kompatibilni za rastvaranje pripremljenog koncentrata (10 mg/mL):

0,9% rastvor natrijum-hlorida za intravensku infuziju

Složeni rastvor natrijum-laktata za intravensku infuziju (Hartmanov rastvor)

5% rastvor glukoze za intravensku infuziju i *Laktat Ringer intravenska infuzija*

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 rastvorima koji nisu spomenuti gore ili u odeljku 6.2 je nepoznata.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer H.C.P. Corporation - Predstavništvo Beograd, Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd, Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Vfend 200 mg prašak za rastvor za infuziju 3/2-10-8991; 1103/2008/12

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-8020-12-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Vfend 200 mg prašak za rastvor za infuziju: 25.12.2002. 18.03.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.06.2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul 2015.