PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 50 mg filmom obložene tablete

VFEND 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 ili 200 mg vorikonazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

VFEND 50 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 63,42 mg laktoze hidrata.

VFEND 200 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 253,675 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

VFEND 50 mg filmom obložene tablete
Bijela ili gotovo bijela okrugla tableta s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj strani i "VOR50" na suprotnoj (tablete).

VFEND 200 mg filmom obložene tablete
Bijela ili gotovo bijela tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom “Pfizer” na jednoj strani i “VOR200” na suprotnoj (tablete).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

liječenje invazivne aspergiloze.

liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.

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

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

VFEND je dostupan i u obliku praška za otopinu za infuziju od 200 mg i praška za oralnu suspenziju od 40 mg/ml.

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

Detaljne upute o preporučenom doziranju nalaze se u sljedećoj tablici:

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

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

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

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

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

U slučaju primjene kao profilakse, pogledajte u nastavku.

Djeca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (12 do 14 godina i < 50 kg)
Vorikonazol se treba dozirati kao kod djece jer mlađi adolescenti mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego odraslima.

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

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

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

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

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

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

Prilagodba doze (djeca [2 do <12 godina] i mlađi adolescenti male tjelesne težine [12 do 14 godina i <50 kg])
Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, doza se može povećavati u koracima od 1 mg/kg (ili u koracima od 50 mg ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 350 mg). Ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba smanjivati dozu u koracima od 1 mg/kg (ili u koracima od 50 mg ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 350 mg).

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

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

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

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

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

Sljedeće informacije odnose se i na liječenje i na profilaksu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka VFEND u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije mogućedati preporuku o doziranju.

Način primjene
VFEND filmom obložene tablete moraju se uzimati najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon

obroka.

4.3 Kontraindikacije

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

Popis lijekova u interakciji naveden u ovom dijelu i dijelu 4.5 služi kao smjernica te se ne smatra cjelovitim popisom svih mogućih lijekova koji mogu biti kontraindicirani.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji se uvelike metaboliziraju putem CYP3A4 i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim reakcijama (vidjeti dio 4.5):

- Terfenadin
- Astemizol
- Cisaprid
- Pimozid
- Lurasidon
- Kinidin
- Ivabradin
- Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin)
- Sirolimus
- Naloksegol
- Tolvaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Voklosporin
- Venetoklaks: Istodobna primjena je kontraindicirana na početku i tijekom faze titracije doze venetoklaksa.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji induciraju CYP3A4 i značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi:

- Istodobna primjena s rifampicinom, karbamazepinom, dugodjelujućim barbituratima, npr. fenobarbitalom, i gospinom travom (vidjeti dio 4.5).

- Efavirenz:
  Istodobna primjena standardne doze vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg jedanput na dan ili višima je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza efavirenza vidjeti dio 4.4.

- Ritonavir:
  Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (400 mg i više dvaput na dan) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza ritonavira vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

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

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

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

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povišeni, mora se prekinuti uzimanje lijeka VFEND, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za bolesnika opravdava nastavak korištenja.

Praćenje funkcije jetre treba provoditi i u djece i odraslih.

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost
  Uz to, VFEND se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfirija. Postoji potencijalno povećan rizik od kožnih reakcija/ toksičnosti kod istodobne primjene fotosenzibilizirajućih lijekova (npr. metotreksata, itd.). Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene lijeka VFEND, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te koriste zaštitnu odjeću i sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF).

- Karcinom skvamoznih stanica kože (engl. squamous cell carcinoma, SCC)
  Karcinom skvamoznih stanica kože (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene lijeka VFEND i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena lijeka VFEND, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. VFEND treba ukinuti ako se identificiraju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti odjeljak u nastavku „Dugotrajno liječenje“).

- Teške kožne nuspojave

Kod primjene vorikonazola prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom VFEND ako se lezije pogoršaju.

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

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

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

Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC) (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u vezi s dugotrajnim liječenjem lijekom VFEND (vidjeti dio 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)
Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)
Kada se vorikonazol primjenjuje istodobno s efavirenzom, dozu vorikonazola treba povećati na 400 mg svakih 12 sati, a dozu efavirenza smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Glasdegib (supstrat CYP3A4)
Očekuje se da će istodobna primjena vorikonazola povećati koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervala (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a.

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

Rifabutin (snažan induktor CYP450)
Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)
Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg dvaput na dan) osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina)
Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa. Trenutno nema dovoljno podataka da bi se mogle dati preporuke za doziranje u tom slučaju (vidjeti dio 4.5).

Metadon (supstrat CYP3A4)
Budući da je nakon istodobne primjene s vorikonazolom došlo do povećanja razine metadona, kod istodobne primjene metadona i vorikonazola preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnih učinaka metadona, uključujući produljenje QTc-intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

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

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)
Istodobna primjena peroralnog vorikonazola i peroralnog flukonazola dovela je do značajnog povećanja vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} vorikonazola u zdravih ispitanika. Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje redom nakon liječenja flukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

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

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti. Treba obavijestiti bolesnike na prehrani s niskim udjelom natrija da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

Tablica interakcija

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

Popis lijekova u tablici služi kao smjernica te se ne smatra cjelovitim popisom svih mogućih lijekova koji su kontraindicirani ili mogu ući u interakciju s vorikonazolom.

Lijek	**Interakcija promjene geometrijske sredine (%)**	**Preporuke za istodobnu primjenu**
Antacidi		
Cimetidin (400 mg BID) *[nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH]*	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUCτ ↑ 23 %	Nije potrebna prilagodba doze.
Omeprazol (40 mg QD)* *[inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUCτ ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUCτ ↑ 41 % Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Ranitidin (150 mg BID) *[povisuje želučani pH]*	Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Antiaritmici		
Digoksin (0,25 mg QD) *[supstrat P-glikoproteina]*	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Kinidin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije kinidina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)

Antibakterijski lijekovi		
Flukloksacilin *[induktor CYP450]*	Zabilježene su značajno smanjene koncentracije vorikonazola u plazmi.	Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu vorikonazola s flukloksacilinom, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.
Makrolidni antibiotici Azitromicin (500 mg QD) Eritromicin (1 g BID) *[inhibitor CYP3A4]*	 Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.
Rifabutin *[snažan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)* 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUCτ ↓ 78 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUCτ ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUCτ ↑ 331 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUCτ ↑ 87 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.
Rifampicin (600 mg QD) *[snažan induktor CYP450]*	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUCτ ↓ 96 %	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv raka		
Glasdegib *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervala.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Tretinoin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Inhibitori tirozin kinaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti plazmatske koncentracije inhibitora tirozin kinaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pomno kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).

Venetoklaks *[supstrat CYP3A]*	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je **kontraindicirana** pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksa sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
Vinka alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na vinkristin i vinblastin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Antikoagulansi		
Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) *[supstrat CYP2C9]* Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (uključujući, no ne ograničavajući se na fenprokumon, acenokumarol) *[supstrati CYP2C9 i CYP3A4]*	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko. Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.
Antikonvulzivi		
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (uključujući, no ne ograničavajući se na fenobarbital, mefobarbital) *[snažni induktori CYP450]*	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Fenitoin *[supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUCτ ↓ 69 % Fenitoin C_{max} ↑ 67 % Fenitoin AUCτ ↑ 81 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUCτ ↑ 39 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika s manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).
Antidijabetici		
Sulfonilureje (uključujući, no ne ograničavajući se na: tolbutamid, glipizid, gliburid) *[supstrati CYP2C9]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.

Antimikotici		
Flukonazol (200 mg QD) *[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]*	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUCτ ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUCτ ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
Antihistaminici		
Astemizol *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Terfenadin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije terfenadina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv HIV-a		
Indinavir (800 mg TID) *[inhibitor i supstrat CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Ritonavir (inhibitor proteaze) *[snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]* Visoka doza (400 mg BID) Niska doza (100 mg BID)*	 Ritonavir C_{max} i AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUCτ ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUCτ ↓13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUCτ ↓ 39 %	 Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3). Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.
Drugi inhibitori HIV proteaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* *[supstrati i inhibitori CYP3A4]*	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.

Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) *[induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID[*] Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID[*]	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUCτ ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUCτ ↓ 77 % U usporedbi s dozom efavirenza od 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUCτ ↓ 7 %	Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg QD ili više je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3). Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenza snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (uključujući, no ne ograničavajući se na delavirdin, nevirapin)[*] *[supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450]*	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o učinku efavirenza na vorikonazol upućuju na to NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Antipsihotici		
Lurasidon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije lurasidona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Pimozid *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije pimozida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do t*orsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Antivirusni lijekovi		
Letermovir *[induktor CYP2C9 i CYP2C19]*	Vorikonazol C_{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovirom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.

Benzodiazepini		
[supstrati CYP3A4] Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski) Midazolam (jedna doza od 7,5 mg peroralno) Drugi benzodiazepini (uključujući, no ne ograničavajući se na triazolam, alprazolam)	 U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 puta Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 puta Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Kardiovaskularni lijekovi		
Ivabradin *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ivabradina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Pojačivači transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze		
Ivakaftor *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije ivakaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.	Preporučuje se smanjenje doze ivakaftora.
Derivati ergota		
Ergot alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na ergotamin i dihidroergotamin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi za gastrointestinalnu pokretljivost		
Cisaprid *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije cisaprida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Biljni lijekovi		
Gospina trava *[induktor CYP450; induktor P-glikoproteina]* 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)

Imunosupresivi		
[supstrati CYP3A4] Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)	Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUCτ ↑ 70 %	Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo kontrolirati razinu ciklosporina. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine ciklosporina i po potrebi povećati doza.
Everolimus *[također supstrat P-glikoproteina]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).
Sirolimus (jedna doza od 2 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta	Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3).
Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)	Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %	Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na jednu trećinu prijašnje doze i pažljivo kontrolirati razinu takrolimusa. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine takrolimusa i po potrebi povisiti doza.
Voklosporin	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije voklosporina u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Mikofenolatna kiselina (jedna doza od 1 g) *[supstrat UDP-glukuronil transferaze]*	Mikofenolatna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolatna kiselina AUC_t ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Lijekovi za snižavanje lipida/inhibitori HMG-CoA reduktaze		
Statini (npr. lovastatin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.

Nesteroidni selektivni antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MR)		
Finerenon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije finerenona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Eplerenon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije eplerenona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)		
[supstrati CYP2C9] Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	 S-ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAIL-ima. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Opioidi		
Opijati dugog djelovanja *[supstrati CYP3A4]* Oksikodon (jedna doza od 10 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta	Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Metadon (32- 100 mg QD) *[supstrat CYP3A4]*	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivni) $AUC\tau$ ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon $AUC\tau$ ↑ 103 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QTc-intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.
Opijati kratkog djelovanja *[supstrati CYP3A4]* Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	 U objavljenom neovisnom ispitivanju, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
Antagonisti opioidnih receptora		
Naloksegol *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije naloksegola u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Oralni kontraceptivi		
Oralni kontraceptivi* *[supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]* Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinilestradiol $AUC\tau$ ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron $AUC\tau$ ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol $AUC\tau$ ↑ 46 %	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.

Steroidi		
Kortikosteroidi Prednizolon (jedna doza od 60 mg) *[supstrat CYP3A4]*	 Prednizolon C_{max} ↑ 11 % Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	 Nije potrebna prilagodba doze. Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu, npr. budezonid, i kortikosteroide za intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Antagonisti vazopresinskih receptora		
Tolvaptan *[supstrat CYP3A]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni lijeka VFEND u trudnica.

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

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

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

Dojenje
Nije se ispitivalo izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja lijekom VFEND.

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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

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

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

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

Kategorije učestalosti izražene su kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često ≥ 1/10**	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**
Infekcije i infestacije		sinusitis	pseudomembranski kolitis		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		karcinom skvamoznih stanica (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest)*,**			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza[1], pancitopenija, trombocitopenija[2], leukopenija, anemija	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertonija[3], parestezija, somnolencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija[4], ekstrapiramidni poremećaj[5], periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida[6]	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca[7], papiloedem[8], okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT-intervala na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	*torsades de pointes*, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres[9]	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			
Poremećaji probavnog sustava	proljev, povraćanje, bol u	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik,		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	abdomenu, mučnina		duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, žutica kolestatska, hepatitis[10]	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom[8], purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza[8], reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)[8], angio edem, aktinička keratoza*, multiformni pseudoporfirijski eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis, periostitis*,**		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica[11], astenija, zimica	reakcija na mjestu injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.
**Kategorija učestalosti temelji se na opservacijskom ispitivanju u kojem su se koristili podaci iz stvarne primjene dobiveni iz sekundarnih izvora podataka u Švedskoj.
[1] Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.
[2] Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.
[3] Uključuje zakočenost šije i tetaniju.
[4] Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.
[5] Uključuje akatiziju i parkinsonizam.
[6] Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.

[7] Produženi optički neuritis prijavljen je nakon stavljanja lijeka u promet. Vidjeti dio 4.4.
[8] Vidjeti dio 4.4.
[9] Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.
[10] Uključuje oštećenja jetre uzrokovana lijekovima, toksični hepatitis, hepatocelularne ozljede i hepatotoksičnost.
[11] Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

Opis odabranih nuspojava

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost vorikonazola ispitana je u 288 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina (169) i 12 do < 18 godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola ispitana je također u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina u programima milosrdne primjene lijeka. Općenito, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, u odnosu na odrasle bolesnike, kod pedijatrijskih je bolesnika u kliničkim ispitivanjima, kao nuspojava, zabilježen trend povećanja učestalosti povišenog enzima jetre (14,2 % povećanih tranzaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3 % kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća pojavnost kožnih reakcija (poglavito eritema) u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobivala vorikonazol u okviru programa milosrdne primjene lijeka zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se nije mogla isključiti povezanost s vorikonazolom): reakcija fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje vrijednosti bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), papiloedem (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

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

4.9. Predoziranje

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

Antidot za vorikonazol nije poznat.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost
Vorikonazol pokazuje širok spektar antifungalne aktivnosti *in vitro*, sa snažnim djelovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) te fungicidnim djelovanjem protiv svih ispitanih vrsta iz roda *Aspergillus*. Nadalje, vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na nove gljivične patogene, uključujući i rodove *Scedosporium* ili *Fusarium,* čija je osjetljivost na postojeće antimikotike ograničena.

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

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

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

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

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

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

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

EUCAST granične vrijednosti

Vrste iz roda Candida i Aspergillus	***Granična vrijednost MIK-a (mg/l)***	
	≤ S (Osjetljivi)	**> R (Rezistentni)**
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Candida krusei	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Granične vrijednosti nevezane za vrstu za Candidu[3]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Aspergillus niger	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Aspergillus terreus	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Granične vrijednosti nevezane za vrstu[6]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza

[1] Sojevi s MIK vrijednostima iznad granične vrijednosti osjetljiv/osjetljiv uz povećanu izloženost (Susceptible/Intermediate, S/I) su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Testovi identifikacije i osjetljivosti na antimikotike se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti te se, ako se rezultati potvrde, izolat mora poslati u referentni laboratorij. Sve dok nema dokaza vezanih uz klinički odgovor za potvrđene izolate s MIK vrijednostima iznad važeće granične vrijednosti rezistencije, potrebno ih je prijaviti kao rezistentne. Klinički odgovor od 76% postignut je kod infekcija uzrokovanih vrstama navedenim u nastavku, kada su MIK vrijednosti bile niže od ili jednake epidemiološkim graničnim vrijednostima. Stoga se populacije „divljeg tipa“ vrsta *C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis* i *C. tropicalis* smatraju osjetljivim.
[2] Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito veće nego one za *C. albicans*.
[3] Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovise o distribucijama MIK vrijednosti određenih vrsta iz roda *Candida*. One se primjenjuju samo kod organizama koji nemaju određene granične vrijednosti.
[4] Područje tehničke nesigurnosti iznosi 2. Prijavljuje se kao „R“ uz sljedeći komentar: „Vorikonazol se može primjenjivati u nekim kliničkim situacijama (neinvazivni oblici infekcija) ako je osigurana dovoljna izloženost“.
[5] Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito za jedno dvostruko razrjeđivanje veće nego one zabilježene kod *A. fumigatus*.
[6] Nisu utvrđene granične vrijednosti nevezane za vrstu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ozbiljne refraktorne infekcije gljivicom *Candida*
U ispitivanje je bilo uključeno 55 bolesnika s ozbiljnim refraktornim sistemskim infekcijama čiji je uzročnik bila *Candida* (uključujući kandidemiju, diseminiranu i druge oblike invazivne kandidijaze), u kojih prethodno liječenje drugim antimikoticima, posebice flukonazolom, nije bilo djelotvorno. Pozitivan odgovor postignut je u 24 bolesnika (u 15 potpun, a u 9 djelomičan). Kod infekcija uzrokovanih drugim vrstama kandide osim *C. albicans* rezistentnima na flukonazol, pozitivan je odgovor zabilježen u 3/3 slučaja za *C. krusei* (potpun odgovor) i u 6/8 slučajeva za *C. glabrata*

(5 potpunih, 1 djelomičan odgovor). Podaci o kliničkoj djelotvornosti bili su potkrijepljeni ograničenim podacima o osjetljivosti.

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*
Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljivica:

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

Vrsta iz roda *Fusarium*: Sedam od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom uspješno je odgovorilo na terapiju (3 potpuna, 4 djelomična odgovora). Od 7 navedenih bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1 infekciju sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 2 od njih je ishod liječenja bio pozitivan.

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

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

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

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

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

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

Akutna mijeloična leukemija (AML)

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

* Primarni ishod ispitivanja
** Uz primjenu granice od 5 %, dokazana je neinferiornost
***Razlika u udjelima, 95 %-tni CI dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

Mijeloablativni postupci liječenja

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

* Primarni ishod ispitivanja
** Uz primjenu tolerancije od 5 %, dokazana je neinferiornost
*** Razlika u udjelima, 95 %-tni CI dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Vorikonazolom je liječeno 53 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina u dva prospektivna, otvorena, nekomparativna, multicentrična klinička ispitivanja. Jedno je ispitivanje uključivalo 31 bolesnika s mogućom, dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom (IA), od čega je 14 bolesnika imalo dokazanu ili vjerojatnu IA i bilo je uključeno u analize djelotvornosti MITT. Drugo je ispitivanje uključivalo 22 bolesnika s invazivnom kandidijazom, uključujući kandidemiju (ICC) i ezofagalnu kandidijazu (EC) koje zahtijevaju primarno liječenje ili postupke spašavanja života

bolesnika, od kojih je 17 uključeno u analize djelotvornosti MITT. Kod bolesnika s IA-om ukupne stope globalne reakcije nakon 6 tjedana bile su 64,3 % (9/14), stopa globalne reakcije bila je 40 % (2/5) za bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina i 77,8 % (7/9) kod bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina. Kod bolesnika s ICC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 85,7 % (6/7), a za bolesnike s EC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 70 % (7/10). Ukupna stopa reakcije (ICC i EC zajedno) bila je 88,9 % (8/9) za bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina i 62,5 % (5/8) za bolesnike u dobi od 12 do < 18 godina.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 mg dvaput na dan na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_τ) za 2,5 puta. Peroralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost vorikonazolu kao kod intravenske primjene doze od 3 mg/kg. Peroralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost kao kod intravenske primjene doze od 4 mg/kg. Kada se primjenjuju preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže postižu se već tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

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

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

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

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

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

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

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

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

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol
U ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih mladih žena bio 83 % veći, a AUC_τ 113 % veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_τ između zdravih starijih muškaraca i žena (≥ 65 godina).

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

Starije osobe
U jednom ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih starijih muškaraca bio je 61 % veći, a AUC_τ 86 % veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_τ između zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

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

Pedijatrijska populacija
Preporučene doze u djece i adolescenata temelje se na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi podataka prikupljenih u 112 imunokompromitiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina i 26 imunokompromitiranih adolescentnih bolesnika u dobi 12 do < 17 godina. Primjena višekratnih intravenskih doza od 3, 4, 6, 7 i 8 mg/kg dvaput na dan te višekratnih peroralnih doza

(koristeći prašak za oralnu suspenziju) od 4 mg/kg i 6 mg/kg te 200 mg dvaput na dan ocijenjena je u 3 pedijatrijska farmakokinetička ispitivanja. U jednom farmakokinetičkom ispitivanju u adolescenata ocijenjena je primjena intravenske udarne doze od 6 mg/kg dvaput na dan prvog dana, nakon čega je slijedila intravenska doza od 4 mg/kg dvaput na dan i peroralna primjena tableta od 300 mg dvaput na dan. U usporedbi s odraslima, u pedijatrijskih je bolesnika zabilježena veća varijabilnost između ispitanika.

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

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

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

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti vorikonazol se pokazao teratogenim u štakora te embriotoksičnim u kunića, pri sustavnoj izloženosti jednakoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, pri nižim razinama izloženosti od onih koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi, vorikonazol je produljio gestacijski period i trajanje okota, uz otežan okot koji je za posljedicu imao veći mortalitet majki i manje perinatalno preživljenje mladunčadi. Ovi učinci na okot vjerojatno su posredovani mehanizmima specifičnima za pojedinu vrstu koji uključuju smanjenje razina estradiola i odgovaraju učincima ostalih azolskih antimikotika. Primjena vorikonazola nije proizvela poremećaje plodnosti mužjaka i ženski štakora pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
laktoza hidrat
škrob, prethodno geliran
karmelozanatrij, umrežena
povidon
magnezijev stearat

Film ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
gliceroltriacetat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij blisteri u kutijama sa 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ili 100 filmom obloženih tableta.
PVC / aluminij/PVC/PVDC blisteri u kutijama sa 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 ili
100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

VFEND 50 mg filmom obložene tablete
EU/1/02/212/001-009
EU/1/02/212/028-036

VFEND 200 mg filmom obložene tablete
EU/1/02/212/013-021
EU/1/02/212/037-045

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 200 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.

Nakon pripreme, 1 ml sadrži 10 mg vorikonazola. Pripremljenu otopinu prije primjene treba dodatno razrijediti.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži 221 mg natrija.
Jedna bočica sadrži 3200 mg ciklodekstrina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju; Bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

liječenje invazivne aspergiloze.

liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.

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

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Preporučuje se primjenjivati lijek VFEND tijekom razdoblja od 1 do 3 sata, uz maksimalnu brzinu infuzije od 3 mg/kg na sat.

VFEND je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg i 200 mg i praška za oralnu suspenziju od 40 mg/ml.

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

Detaljne upute o preporučenom doziranju nalaze se u sljedećoj tablici:

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

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

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

Prilagodba doze (odrasli)
Ako bolesnik ne podnosi intravensko liječenje dozom od 4 mg/kg dvaput na dan, treba smanjiti dozu na 3 mg/kg dvaput na dan.

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

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

U slučaju upotrebe kao profilakse, pogledajte u nastavku.

Djeca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (12 do 14 godina i < 50 kg)
Vorikonazol se treba dozirati kao kod djece jer mlađi adolescenti mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego odraslima.

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

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

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

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

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

Prilagodba doze (djeca [2 do <12 godina] i mlađi adolescenti male tjelesne težine [12 do 14 godina i <50 kg])
Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, intravenska se doza može povećavati u koracima od 1 mg/kg. Ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba smanjivati intravensku dozu u koracima od 1 mg/kg.

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

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

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

Trajanje profilakse
Sigurnost i djelotvornost primjene vorikonazola duže od 180 dana nisu prikladno ispitane u kliničkim ispitivanjima.

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

Sljedeće informacije odnose se i na liječenje i na profilaksu

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

Prilagodba doze u slučaju istodobne primjene
Rifabutin ili fenitoin se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 5 mg/kg intravenski dvaput na dan, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

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

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

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega (klirens kreatinina < 50 ml/min) dolazi do kumulacije intravenskog vehikuluma (natrijevog sulfobutileter β-ciklodekstrina (SBECD)). U tih bolesnika vorikonazol treba primijeniti peroralnim putem, osim ako omjer rizika i koristi ne opravdava intravensku primjenu lijeka. Treba pažljivo nadzirati razine kreatinina u serumu tih bolesnika te, porastu li, razmisliti o prelasku na peroralnu primjenu vorikonazola (vidjeti dio 5.2).

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

Intravenski vehikulum SBECD odstranjuje se hemodijalizom, a klirens mu iznosi 55 ml/min.

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka VFEND u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće, dati preporuku o doziranju.

Način primjene
VFEND se mora pripremiti i razrijediti (vidjeti dio 6.6) prije primjene intravenskom infuzijom. Lijek nije namijenjen za primjenu u obliku bolusne injekcije.

4.3 Kontraindikacije

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

Popis lijekova u interakciji naveden u ovom dijelu i dijelu 4.5 služi kao smjernica te se ne smatra cjelovitim popisom svih mogućih lijekova koji mogu biti kontraindicirani.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji se uvelike metaboliziraju putem CYP3A4 i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim reakcijama (vidjeti dio 4.5):

- Terfenadin
- Astemizol
- Cisaprid
- Pimozid
- Lurasidon
- Kinidin
- Ivabradin
- Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin)
- Sirolimus

- Naloksegol
- Tolvaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Voklosporin
- Venetoklaks: Istodobna primjena je kontraindicirana na početku i tijekom faze titracije doze venetoklaksa.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji induciraju CYP3A4 i značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi:

- Istodobna primjena s rifampicinom, karbamazepinom, dugodjelujućim barbituratima, npr. fenobarbitalom, i gospinom travom (vidjeti dio 4.5).

- Efavirenz:
  Istodobna primjena standardne doze vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg jedanput na dan ili višima je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza efavirenza vidjeti dio 4.4.

- Ritonavir:
  Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (400 mg i više dvaput na dan) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza ritonavira vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Trajanje liječenja
Liječenje intravenskim oblikom lijeka ne smije trajati dulje od 6 mjeseci (vidjeti dio 5.3).

Srce i krvne žile
Vorikonazol se povezuje s produljenjem QTc-intervala. Opisani su rijetki slučajevi *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i neke dodatne faktore rizika, kao što su prethodna kardiotoksična kemoterapija, kardiomiopatija, hipokalijemija te istodobno uzimanje nekih lijekova koji su mogli pridonijeti nastanku *torsades de pointes*. Vorikonazol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmijskim stanjima, kao što su:

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

Reakcije povezane s infuzijom
Tijekom primjene intravenskog oblika vorikonazola zabilježene su reakcije povezane s infuzijom, pretežno crvenilo praćeno osjećajem užarenosti i mučnina. Ovisno o težini simptoma, treba razmotriti potrebu za prestankom liječenja (vidjeti dio 4.8).

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

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

Ako testovi funkcije jetre postanu značajno povišeni, mora se prekinuti uzimanje lijeka VFEND, osim ako medicinska procjena rizika i koristi liječenja za bolesnika opravdava nastavak korištenja.

Praćenje funkcije jetre treba provoditi i u djece i odraslih.

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost
  Uz to, VFEND se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfirija. Postoji potencijalno povećan rizik od kožnih reakcija/ toksičnosti kod istodobne primjene fotosenzibilizirajućih lijekova (npr. metotreksata, itd.). Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene lijeka VFEND, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te koriste zaštitnu odjeću i sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF).

- Karcinom skvamoznih stanica kože (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)
  Karcinom skvamoznih stanica kože (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene lijeka VFEND i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena lijeka VFEND, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. VFEND treba ukinuti ako se identificiraju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti odjeljak u nastavku „Dugotrajno liječenje“).

- Teške kožne nuspojave
  Kod primjene vorikonazola prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions,* SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom VFEND ako se lezije pogoršaju.

Događaji povezani s nadbubrežnom žlijezdom
Prijavljeni su reverzibilni slučajevi insuficijencije nadbubrežne žlijezde u bolesnika koji su primali azole, uključujući vorikonazol. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde prijavljena je u bolesnika koji su

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

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

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

Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC) (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u vezi s dugotrajnim liječenjem lijekom VFEND (vidjeti dio 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)
Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)
Kada se vorikonazol primjenjuje istodobno s efavirenzom, dozu vorikonazola treba povećati na 400 mg svakih 12 sati, a dozu efavirenza smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Glasdegib (supstrat CYP3A4)
Očekuje se da će istodobna primjena vorikonazola povećati koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervala (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a.

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

Rifabutin (snažan induktor CYP450)
Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. Uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)
Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg dvaput na dan) osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina):
Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa. Trenutno nema dovoljno podataka da bi se mogle dati preporuke za doziranje u tom slučaju (vidjeti dio 4.5).

Metadon (supstrat CYP3A4)
Budući da je nakon istodobne primjene s vorikonazolom došlo do povećanja razine metadona, kod istodobne primjene metadona i vorikonazola preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnih učinaka metadona, uključujući produljenje QTc-intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

Opijati kratkog djelovanja (supstrati CYP3A4)
Kada se primjenjuju istodobno s vorikonazolom, treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i ostalih kratkodjelujućih opijata koji imaju strukturu sličnu alfentanilu i metaboliziraju se pomoću CYP3A4 (npr. Sufentanil) (vidjeti dio 4.5). Budući da je poluvijek alfentanila četverostruko produljen

pri istodobnoj primjeni alfentanila s vorikonazolom, a u neovisnom je objavljenom ispitivanju istodobna primjena vorikonazola s fentanilom rezultirala povećanjem prosječnog $AUC_{0-\infty}$ fentanila, možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima (uključujući dulji nadzor respiratorne funkcije).

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)
Istodobna primjena peroralnog vorikonazola i peroralnog flukonazola dovela je do značajnog povećanja vrijednosti C_{max} i AUC_{τ} vorikonazola u zdravih ispitanika. Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje redom nakon liječenja flukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Natrij
Ovaj lijek sadrži 221 mg natrija po bočici, što odgovara 11 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

Ciklodekstrini
Prašak za otopinu za infuziju sadrži ciklodekstrine (3200 mg ciklodekstrina u jednoj bočici što odgovara 160 mg/ml kada se rekonstituira u 20 ml, vidjeti dijelove 2 i 6.1) što može utjecati na svojstva (poput toksičnosti) djelatne tvari i drugih lijekova. Sigurnosni aspekti ciklodekstrina razmatrani su tijekom razvoja i sigurnosne ocjene lijeka.

Budući da se ciklodekstrini izlučuju putem bubrega, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega može doći do akumulacije ciklodekstrina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

Tablica interakcija
Interakcije između vorikonazola i drugih lijekova navedene su u sljedećoj tablici (oznaka „QD“ znači jedanput na dan, „BID“ dvaput na dan, „TID“ triput na dan, a „ND“ znači da nije određeno) poredane prema terapijskoj skupini. Smjer strelice kod svakog farmakokinetičkog parametra određen je ovisno o tome nalazi li se vrijednost koja predstavlja 90%-tni interval pouzdanosti omjera geometrijske sredine unutar (↔), ispod (↓) ili iznad (↑) granica raspona 80-125%. Zvjezdicom (*) je označena dvosmjerna interakcija. AUC_{τ} označava područje ispod krivulje koncentracija: vrijeme tijekom intervala doziranja,

AUC_t područje ispod krivulje od početne, nulte točke do vremena kad se izmjerila prva koncentracija lijeka, a $AUC_{0-\infty}$ područje ispod krivulje od početne, nulte točke do beskonačnosti.

Popis lijekova u tablici služi kao smjernica te se ne smatra cjelovitim popisom svih mogućih lijekova koji su kontraindicirani ili mogu ući u interakciju s vorikonazolom.

Lijek	**Interakcija promjene geometrijske sredine (%)**	**Preporuke za istodobnu primjenu**
Antacidi		
Cimetidin (400 mg BID) *[nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH]*	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUCτ ↑ 23 %	Nije potrebna prilagodba doze.
Omeprazol (40 mg QD)* *[inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUCτ ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUCτ ↑ 41 % Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Ranitidin (150 mg BID) *[povećava želučani pH]*	Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Antiaritmici		
Digoksin (0,25 mg QD) *[supstrat P-glikoproteina]*	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Kinidin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije kinidina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Antibakterijski lijekovi		
Flukloksacilin *[induktor CYP450]*	Zabilježene su značajno smanjene koncentracije vorikonazola u plazmi.	Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu vorikonazola s flukloksacilinom, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.
Makrolidni antibiotici Azitromicin (500 mg QD) Eritromicin (1 g BID) *[inhibitor CYP3A4]*	 Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.

Rifabutin *[snažan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)* 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUCτ ↓ 78 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUCτ ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUCτ ↑ 331 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUCτ ↑ 87 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.
Rifampicin (600 mg QD) *[snažan induktor CYP450]*	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUCτ ↓ 96 %	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv raka		
Glasdegib *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervala.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Tretinoin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Inhibitori tirozin kinaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti plazmatske koncentracije inhibitora tirozin kinaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pomno kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).
Venetoklaks *[supstrat CYP3A]*	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je **kontraindicirana** pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksa sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
Vinka alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na vinkristin i vinblastin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.

Antikoagulansi		
Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) *[supstrat CYP2C9]* Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (uključujući, no ne ograničavajući se na fenprokumon, acenokumarol) *[supstrati CYP2C9 i CYP3A4]*	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko. Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.
Antikonvulzivi		
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (uključujući, no ne ograničavajući se na fenobarbital, mefobarbital) *[snažni induktori CYP450]*	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Fenitoin *[supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUCτ ↓ 69 % Fenitoin C_{max} ↑ 67 % Fenitoin AUCτ ↑ 81 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUCτ ↑ 39 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika s manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).
Antidijabetici		
Sulfonilureje (uključujući, no ne ograničavajući se na: tolbutamid, glipizid, gliburid) *[supstrati CYP2C9]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.
Antimikotici		
Flukonazol (200 mg QD) *[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]*	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUCτ ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUCτ ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
Antihistaminici		
Astemizol *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)

Terfenadin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije terfenadina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv HIV-a		
Indinavir (800 mg TID) *[inhibitor i supstrat CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Ritonavir (inhibitor proteaze) *[snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]* Visoka doza (400 mg BID)	 Ritonavir C_{max} i AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUCτ ↓ 82 %	 Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3).
Niska doza (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUCτ ↓13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUCτ ↓ 39 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.
Drugi inhibitori HIV proteaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* *[supstrati i inhibitori CYP3A4]*	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) *[induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUCτ ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUCτ ↓ 77 %	 Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg QD ili više je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3).
Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*	U usporedbi s dozom efavirenza od 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUCτ ↓ 7 %	Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenza snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (uključujući, no ne ograničavajući se na delavirdin, nevirapin)* *[supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450]*	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o učinku efavirenza na vorikonazol upućuju na to NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Antipsihotici		
Lurasidon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije lurasidona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Pimozid *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije pimozida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Antivirusni lijekovi		
Letermovir *[induktor CYP2C9 i CYP2C19]*	Vorikonazol C_{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovirom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.
Benzodiazepini		
[supstrati CYP3A4] Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski) Midazolam (jedna doza od 7,5 mg peroralno) Drugi benzodiazepini (uključujući, no ne ograničavajući se na triazolam, alprazolam)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 puta Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 puta Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Kardiovaskularni lijekovi		
Ivabradin *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ivabradina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Pojačivači transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze		
Ivakaftor *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije ivakaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.	Preporučuje se smanjenje doze ivakaftora.

Derivati ergota		
Ergot alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na ergotamin i dihidroergotamin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi za gastrointestinalnu pokretljivost		
Cisaprid *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije cisaprida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Biljni lijekovi		
Gospina trava *[induktor CYP450; induktor P-glikoproteina]* 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Imunosupresivi		
[supstrati CYP3A4] Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)	Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUCτ ↑ 70 %	Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo kontrolirati razinu ciklosporina. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine ciklosporina i po potrebi povećati doza.
Everolimus *[također supstrat P-glikoproteina]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).
Sirolimus (jedna doza od 2 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta	Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3).
Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)	Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %	Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na jednu trećinu prijašnje doze i pažljivo kontrolirati razinu takrolimusa. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. Nakon prekida primjene

Voklosporin	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije voklosporina u plazmi.	vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine takrolimusa i po potrebi povisiti doza. **Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Mikofenolatna kiselina (jedna doza od 1 g) *[supstrat UDP-glukuronil transferaze]*	Mikofenolatna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolatna kiselina AUC_t ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Lijekovi za snižavanje lipida/inhibitori HMG-CoA reduktaze		
Statini (npr. lovastatin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.
Nesteroidni selektivni antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MR)		
Finerenon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije finerenona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Eplerenon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije eplerenona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)		
[supstrati CYP2C9] Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAIL-ima. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Opioidi		
Opijati dugog djelovanja *[supstrati CYP3A4]* Oksikodon (jedna doza od 10 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta	Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Metadon (32- 100 mg QD) *[supstrat CYP3A4]*	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivni) AUCτ ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUCτ ↑ 103 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QTc-intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.

Opijati kratkog djelovanja *[supstrati CYP3A4]* Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	 U objavljenom neovisnom ispitivanju, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
Antagonisti opioidnih receptora		
Naloksegol *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije naloksegola u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Oralni kontraceptivi		
Oralni kontraceptivi* *[supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]* Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinilestradiol AUCτ ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUCτ ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUCτ ↑ 46 %	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Steroidi		
Kortikosteroidi Prednizolon (jedna doza od 60 mg) *[supstrat CYP3A4]*	 Prednizolon C_{max} ↑ 11 % Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Nije potrebna prilagodba doze. Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu, npr. budezonid, i kortikosteroide za intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Antagonisti vazopresinskih receptora		
Tolvaptan *[supstrat CYP3A]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni lijeka VFEND u trudnica.

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

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

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

Dojenje
Nije se ispitivalo izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja lijekom VFEND.

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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

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

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

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

Kategorije učestalosti izražene su kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često ≥ 1/10**	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**
Infekcije i		sinusitis	pseudomembransk		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
infestacije			i kolitis		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		karcinom skvamoznih stanica (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest)*,**			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza[1], pancitopenija, trombocitopenija [2], leukopenija, anemija	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertonija[3], parestezija, somnolencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija[4], ekstrapiramidni poremećaj[5], periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida[6]	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca[7], papiloedem[8], okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT-intervala na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	*torsades de pointes*, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres[9]	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			
Poremećaji probavnog sustava	proljev, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, žutica kolestatska, hepatitis[10]	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom[8], purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza[8], reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)[8], angio edem, aktinička keratoza*, multiformni pseudoporfirijski eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis, periostitis*,**		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica[11], astenija, zimica	reakcija na mjestu injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.
**Kategorija učestalosti temelji se na opservacijskom ispitivanju u kojem su se koristili podaci iz stvarne primjene dobiveni iz sekundarnih izvora podataka u Švedskoj.
[1] Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.
[2] Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.
[3] Uključuje zakočenost šije i tetaniju.
[4] Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.
[5] Uključuje akatiziju i parkinsonizam.
[6] Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.
[7] Produženi optički neuritis prijavljen je nakon stavljanja lijeka u promet. Vidjeti dio 4.4.
[8] Vidjeti dio 4.4.
[9] Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.
[10] Uključuje oštećenja jetre uzrokovana lijekovima, toksični hepatitis, hepatocelularne ozljede i hepatotoksičnost.
[11] Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

Opis odabranih nuspojava

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

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

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

Kožne reakcije

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

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

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

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

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

Reakcije povezane s infuzijom
Tijekom infuzije intravenskog oblika vorikonazola u zdravih ispitanika su nastupile anafilaktoidne reakcije, uključujući crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, vrućicu, znojenje, tahikardiju, stezanje u prsima, zaduhu, nesvjesticu, mučninu, svrbež i osip. Simptomi su se pojavili odmah po započinjanju infuzije (vidjeti dio 4.4).

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost vorikonazola ispitana je u 288 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina (169) i 12 do < 18 godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola ispitana je također u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina u programima milosrdne primjene lijeka. Općenito, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, u odnosu na odrasle bolesnike, kod pedijatrijskih je bolesnika u kliničkim ispitivanjima, kao nuspojava, zabilježen trend povećanja učestalosti povišenog enzima jetre (14,2 % povećanih tranzaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3 % kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća pojavnost kožnih reakcija (poglavito eritema) u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobivala vorikonazol u okviru programa milosrdne primjene lijeka zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se nije mogla isključiti povezanost s vorikonazolom): reakcija fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje vrijednosti

bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), papiloedem (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

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

4.9. Predoziranje

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

Antidot za vorikonazol nije poznat.

Vorikonazol se odstranjuje hemodijalizom klirensom od 121 ml/min. Intravenski vehikulum SBECD odstranjuje se hemodijalizom, a klirens mu iznosi 55 ml/min. U slučaju predoziranja hemodijaliza može pomoći u odstranjivanju vorikonazola i SBECD-a iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola. ATK oznaka: J02A C03

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost
Vorikonazol pokazuje širok spektar antifungalne aktivnosti *in vitro*, sa snažnim djelovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) te fungicidnim djelovanjem protiv svih ispitanih vrsta iz roda *Aspergillus*. Nadalje, vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na nove gljivične patogene, uključujući i rodove *Scedosporium* ili *Fusarium,* čija je osjetljivost na postojeće antimikotike ograničena.

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

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

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

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

Granične vrijednosti

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

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

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

EUCAST granične vrijednosti

Vrste iz roda Candida i Aspergillus	***Granična vrijednost MIK-a (mg/l)***	
	≤ S (Osjetljivi)	**> R (Rezistentni)**
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Candida krusei	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Granične vrijednosti nevezane za vrstu za *Candidu*[3]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Aspergillus niger	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Aspergillus terreus	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Granične vrijednosti nevezane za vrstu[6]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza

1 Sojevi s MIK vrijednostima iznad granične vrijednosti osjetljiv/osjetljiv uz povećanu izloženost (Susceptible/Intermediate, S/I) su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Testovi identifikacije i osjetljivosti na antimikotike se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti te se, ako se rezultati potvrde, izolat mora poslati u referentni laboratorij. Sve dok nema dokaza vezanih uz klinički odgovor za potvrđene izolate s MIK vrijednostima iznad važeće granične vrijednosti rezistencije, potrebno ih je prijaviti kao rezistentne. Klinički odgovor od 76% postignut je kod infekcija uzrokovanih vrstama navedenim u nastavku, kada su MIK vrijednosti bile niže od ili jednake epidemiološkim graničnim vrijednostima. Stoga se populacije „divljeg tipa“ vrsta *C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis* i *C. tropicalis* smatraju osjetljivim.
[2] Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito veće nego one za *C. albicans*.
[3] Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovise o distribucijama MIK vrijednosti određenih vrsta iz roda *Candida*. One se primjenjuju samo kod organizama koji nemaju određene granične vrijednosti.
[4] Područje tehničke nesigurnosti iznosi 2. Prijavljuje se kao „R“ uz sljedeći komentar: „Vorikonazol se može primjenjivati u nekim kliničkim situacijama (neinvazivni oblici infekcija) ako je osigurana dovoljna izloženost“.
[5] Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito za jedno dvostruko razrjeđivanje veće nego one zabilježene kod *A. fumigatus*.
[6] Nisu utvrđene granične vrijednosti nevezane za vrstu.

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

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

Zadovoljavajući opći odgovor (potpuno ili djelomično povlačenje svih simptoma bolesti kao i rendgenskih/bronhoskopskih promjena prisutnih na početku liječenja) uočen je u 53 % bolesnika liječenih vorikonazolom u usporedbi s 31 % bolesnika liječenih usporednim lijekom. Stopa

84-dnevnog preživljenja je kod primjene vorikonazola bila statistički značajno veća od one kod primjene usporednog lijeka, a pokazala se i klinički i statistički značajna korist vorikonazola s obzirom na vrijeme do nastupa smrti i vrijeme do prekida terapije zbog toksičnih učinaka lijeka.

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

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

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

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

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

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

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

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*
Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljivica:

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

Vrsta iz roda *Fusarium*: Sedam od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom uspješno je odgovorilo na terapiju (3 potpuna, 4 djelomična odgovora). Od 7 navedenih bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1 infekciju sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 2 od njih je ishod liječenja bio pozitivan.

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

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

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

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

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

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

Akutna mijeloična leukemija (AML)

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

* Primarni ishod ispitivanja
** Uz primjenu granice od 5 %, dokazana je neinferiornost
***Razlika u udjelima, 95 %-tni CI dobivene nakon prilagodbe za randomizaciju

Mijeloablativni postupci liječenja

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

* Primarni ishod ispitivanja
** Uz primjenu tolerancije od 5 %, dokazana je neinferiornost
*** Razlika u udjelima, 95 %-tni CI dobivene nakon prilagodbe za randomizaciju

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

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

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

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

godina. Kod bolesnika s ICC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 85,7 % (6/7), a za bolesnike s EC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 70 % (7/10). Ukupna stopa reakcije (ICC i EC zajedno) bila je 88,9 % (8/9) za bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina i 62,5 % (5/8) za bolesnike u dobi od 12 do < 18 godina.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 mg dvaput na dan na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_τ) za 2,5 puta. Peroralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost vorikonazolu kao kod intravenske primjene doze od 3 mg/kg. Peroralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost kao kod intravenske primjene doze od 4 mg/kg. Kada se primjenjuju preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže postižu se već tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

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

Distribucija
Volumen distribucije vorikonazola u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 4,6 l/kg, što ukazuje na opsežnu raspodjelu u tkiva. Procjenjuje se da se na proteine plazme vezuje u omjeru od 58 %.

U svim uzorcima cerebrospinalnog likvora osmero bolesnika iz programa milosrdne primjene lijeka utvrđene su mjerljive koncentracije vorikonazola.

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

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

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

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

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

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

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol
U ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih mladih žena bio 83 % veći, a AUC_τ 113 % veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_τ između zdravih starijih muškaraca i žena (≥ 65 godina).

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

Starije osobe
U jednom ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih starijih muškaraca bio je 61 % veći, a AUC_τ 86% veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_τ između zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

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

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

slijedila intravenska doza od 4 mg/kg dvaput na dan i peroralna primjena tableta od 300 mg dvaput na dan. U usporedbi s odraslima, u pedijatrijskih je bolesnika zabilježena veća varijabilnost između ispitanika.

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

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

Izloženost vorikonazolu u većine adolescenata bila je usporediva s onom u odraslih koji su primali isti režim doziranja. Međutim, opažena je niža izloženost vorikonazolu u nekih mlađih adolescenata male tjelesne težine u odnosu na odrasle. Ti ispitanici vjerojatno mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego adolescentima/odraslima. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, adolescenti u dobi od 12 do14 godina koji teže manje od 50 kg trebaju primati doze za djecu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom bubrega (razine kreatinina u serumu > 2,5 mg/dl) dolazi do kumulacije intravenskog vehikuluma SBECD-a (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti vorikonazol se pokazao teratogenim u štakora te embriotoksičnim u kunića, pri sustavnoj izloženosti jednakoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, pri nižim razinama izloženosti od onih koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi, vorikonazol je produljio gestacijski period i trajanje okota, uz otežan okot koji je za posljedicu imao veći mortalitet majki i manje perinatalno preživljenje mladunčadi. Ovi učinci na okot vjerojatno su posredovani

mehanizmima specifičnima za pojedinu vrstu koji uključuju smanjenje razina estradiola i odgovaraju učincima ostalih azolskih antimikotika. Primjena vorikonazola nije proizvela poremećaje plodnosti mužjaka i ženski štakora pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza.

Neklinički podaci o intravenskom vehikulumu SBECD-u pokazali su da su glavni učinci bili vakuolizacija epitela mokraćnog sustava i aktiviranje makrofaga u jetri i plućima u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza. S obzirom da je rezultat GPMT testa (testa senzibilizacije na zamorcima) bio pozitivan, liječnici propisivači moraju imati na umu da intravenski oblik vorikonazola može izazvati reakcije preosjetljivosti. Standardna ispitivanja genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti pomoćne tvari SBECD-a nisu otkrila poseban rizik za ljude. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti SBECD-a. Pokazalo se da je onečišćenje prisutno u SBECD-u alkilirajuća mutagena tvar, dokazano kancerogena u glodavaca. To onečišćenje treba smatrati tvari s kancerogenim potencijalom u ljudi. U svjetlu tih podataka, liječenje intravenskim oblikom ne smije trajati dulje od 6 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev sulfobutileter β-ciklodekstrin (SBECD)

6.2 Inkompatibilnosti

VFEND se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji ili kanili. Potrebno je provjeriti vrećicu kako bi se bilo sigurno da je infuzija dovršena. Kada se dovrši infuzija lijeka VFEND, ista se linija može upotrijebiti za primjenu drugih intravenskih lijekova.

Krvni pripravci i kratkotrajna infuzija koncentriranih otopina elektrolita: Poremećaje elektrolita poput hipokalijemije, hipomagnezijemije i hipokalcijemije treba nadzirati i po potrebi korigirati prije započinjanja i tijekom liječenja vorikonazolom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). VFEND se ne smije primjenjivati istodobno s bilo kojim krvnim pripravkom ili kratkotrajnom infuzijom koncentriranih otopina elektrolita, čak ni ako se koriste dvije odvojene infuzijske linije.

Potpuna parenteralna prehrana: Infuzija pripravka potpune parenteralne prehrane (engl.*total parenteral nutrition,* TPN) *ne mora* se prekidati ako se istodobno primjenjuje VFEND, ali je treba davati u zasebnoj infuzijskoj liniji. Ako se primjenjuju putem višelumenskog katetera, za pripravak potpune parenteralne prehrane i VFEND moraju se koristiti različiti ulazi. VFEND se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijevog bikarbonata za infuziju od 4,2 %. Kompatibilnost s drugim koncentracijama nije poznata.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku), osim ako priprema nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nerekonstituirana bočica ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon pripremanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 30 ml (prozirno staklo tipa I) s gumenim čepom i aluminijskom kapicom s plastičnim zaštitnim zatvaračem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Prašak se priprema za primjenu ili s 19 ml vode za injekcije ili s 19 ml otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%), kako bi se dobio iskoristivi volumen od 20 ml bistrog koncentrata koji sadrži 10 mg/ml vorikonazola. Odbacite bočicu lijeka VFEND ako vakuum ne povuče otapalo u bočicu. Preporučuje se uporaba standardne (neautomatizirane) štrcaljke od 20 ml, kako bi se osiguralo odmjeravanje točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). Lijek je samo za jednokratnu upotrebu. Neupotrijebljenu otopinu treba odbaciti. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Prije primjene se potreban volumen pripremljenog koncentrata dodaje u jednu od preporučenih kompatibilnih infuzijskih otopina (detaljnije su navedene u tablici u nastavku), kako bi se dobila konačna otopina vorikonazola koja sadrži 0,5 – 5 mg/ml.

Rekonstituirana otopina može se razrijediti sa:

otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%)
složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% i Ringerove otopine s laktatom za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% i natrijevog klorida 0,45% za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% u otopini kalijevog klorida od 20 mEq za intravensku infuziju
otopinom natrijevog klorida 0,45% za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% i natrijevog klorida 0,9% za intravensku infuziju

Nije poznata kompatibilnost vorikonazola s drugim otopinama za razrjeđivanje, osim prethodno navedenih ili onih navedenih u dijelu 6.2.

Potreban volumen koncentrata lijeka VFEND od 10 mg/ml

Tjelesna težina (kg)	Volumen koncentrata lijeka VFEND (10 mg/ml) potreban 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)	-	-

Dodatne informacije za zdravstvene radnike nalaze se na kraju upute o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/02/212/025

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg vorikonazola nakon otapanja s vodom.
Jedna bočica sadrži 3 g vorikonazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedan ml suspenzije sadrži 0,54 g saharoze.
Jedan ml suspenzije sadrži 2,40 mg natrijevog benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.
Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

liječenje invazivne aspergiloze.

liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.

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

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

VFEND je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta od 50 mg i 200 mg i praška za otopinu za infuziju od 200 mg.

Liječenje
Odrasli
Liječenje mora započeti primjenom odgovarajuće udarne doze intravenskog ili peroralnog oblika

lijeka VFEND, kako bi se već prvog dana dosegle koncentracije lijeka u plazmi približne onima u stanju dinamičke ravnoteže. S obzirom na visoku bioraspoloživost lijeka nakon peroralne primjene (96 %; vidjeti dio 5.2), moguće je prelaziti s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto kada je to klinički indicirano.

Detaljne upute o preporučenom doziranju nalaze se u sljedećoj tablici:

	Intravenski	**Oralna suspenzija**	
		Bolesnici tjelesne težine 40 kg i više*	Bolesnici tjelesne težine manje od 40 kg*
Udarna doza (prva 24 sata)	6 mg/kg svakih 12 sati	10 ml (400 mg) svakih 12 sati	5 ml (200 mg) svakih 12 sati
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	4 mg/kg dvaput na dan	5 ml (200 mg) dvaput na dan	2,5 ml (100 mg) dvaput na dan

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

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

Prilagodba doze (odrasli)
Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, peroralna doza održavanja može se povećati na 7,5 ml (300 mg) dvaput na dan. U bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg peroralna doza se može povećati na 3,75 ml (150 mg) dvaput na dan.

Ako bolesnik ne podnosi liječenje tom povišenom dozom, treba smanjivati peroralnu dozu u koracima od 1,25 ml (50 mg) do doze održavanja od 5 ml (200 mg) dvaput na dan [odnosno 2,5 ml (100 mg) dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg].

U slučaju primjene kao profilakse, pogledajte u nastavku.

Djeca (2 do < 12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (12 do 14 godina i < 50 kg)
Vorikonazol se treba dozirati kao kod djece jer mlađi adolescenti mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego odraslima.

Preporučeni režim doziranja je kako slijedi:

	Intravenski	**Oralna suspenzija**
Udarna doza (prva 24 sata)	9 mg/kg svakih 12 sati	Ne preporučuje se
Doza održavanja (nakon prva 24 sata)	8 mg/kg dvaput na dan	0,225 ml/kg (9 mg/kg) dvaput na dan [maksimalna doza je 8,75 ml (350 mg) dvaput na dan]

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

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

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

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

Prilagodba doze [djeca (2 do <12 godina) i mlađi adolescenti male tjelesne težine (12 do 14 godina i <50 kg)])
Ako bolesnik ne postiže zadovoljavajući odgovor na liječenje, doza se može povećavati u koracima od 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [ili u koracima od 1,25 ml (50 mg) ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 8,75 ml (350 mg)]. Ako bolesnik ne podnosi liječenje, treba smanjivati dozu u koracima od 0,025 ml/kg (1 mg/kg) [ili u koracima od 1,25 ml (50 mg) ako je liječenje započelo maksimalnom peroralnom dozom od 8,75 ml (350 mg)].

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

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

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

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

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

Sljedeće informacije odnose se i na liječenje i na profilaksu

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

Prilagodba doze u slučaju istodobne primjene
Fenitoin se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća s 5 ml (200 mg) na 10 ml (400 mg) peroralno, dvaput na dan [2,5 ml (100 mg) na 5 ml (200 mg) peroralno, dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg], vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Ako je moguće, treba izbjegavati kombinaciju vorikonazola s rifabutinom. Međutim, ako je kombinacija prijeko potrebna, doza održavanja vorikonazola smije se povećati s 5 ml (200 mg) na 8,75 ml (350 mg) peroralno, dvaput na dan [2,5 ml (100 mg) na 5 ml (200 mg) peroralno, dvaput na dan u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg)], vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.

Efavirenz se smije istodobno primijeniti s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola poveća na 10 ml (400 mg) svakih 12 sati, a doza efavirenza smanji za 50%, tj. na 300 mg jedanput na dan. Kada se prekine liječenje vorikonazolom, treba ponovno uspostaviti početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka VFEND u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene
VFEND oralna suspenzija se mora uzimati najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka.

4.3 Kontraindikacije

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

Popis lijekova u interakciji naveden u ovom dijelu i dijelu 4.5 služi kao smjernica te se ne smatra cjelovitim popisom svih mogućih lijekova koji mogu biti kontraindicirani.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji se uvelike metaboliziraju putem CYP3A4 i kod kojih su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim reakcijama (vidjeti dio 4.5):

- Terfenadin
- Astemizol
- Cisaprid
- Pimozid
- Lurasidon
- Kinidin

- Ivabradin
- Ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin)
- Sirolimus
- Naloksegol
- Tolvaptan
- Finerenon
- Eplerenon
- Voklosporin
- Venetoklaks: Istodobna primjena je kontraindicirana na početku i tijekom faze titracije doze venetoklaksa.

Istodobna primjena vorikonazola je kontraindicirana s lijekovima koji induciraju CYP3A4 i značajno smanjuju koncentracije vorikonazola u plazmi:

- Istodobna primjena s rifampicinom, karbamazepinom, dugodjelujućim barbituratima, npr. fenobarbitalom, i gospinom travom (vidjeti dio 4.5).

- Efavirenz:
  Istodobna primjena standardne doze vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg jedanput na dan ili višima je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza efavirenza vidjeti dio 4.4.

- Ritonavir:
  Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (400 mg i više dvaput na dan) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5). Za informacije o istodobnoj primjeni vorikonazola i manjih doza ritonavira vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Srce i krvne žile
Vorikonazol se povezuje s produljenjem QTc-intervala. Opisani su rijetki slučajevi *torsades de pointes* u bolesnika koji su uzimali vorikonazol, a uz to su imali i neke dodatne faktore rizika, kao što su prethodna kardiotoksična kemoterapija, kardiomiopatija, hipokalijemija te istodobno uzimanje nekih lijekova koji su mogli pridonijeti nastanku *torsades de pointes*. Vorikonazol treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s potencijalno proaritmijskim stanjima, kao što su:

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

Hepatotoksičnost
U kliničkim ispitivanjima za vrijeme liječenja vorikonazolom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih jetrenih reakcija (uključujući klinički hepatitis, kolestazu i fulminantno zatajenje jetre, neke sa smrtnim ishodom). Primijećeno je da se jetrene reakcije pojavljuju prvenstveno u bolesnika s

ozbiljnim popratnim bolestima (pretežno s malignim hematološkim bolestima). U bolesnika u kojih nisu uočeni dodatni faktori rizika zabilježene su uglavnom prolazne jetrene reakcije, uključujući hepatitis i žuticu. Obično je nakon prekida terapije došlo do oporavka funkcije jetre (vidjeti dio 4.8).

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

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

Ozbiljne kožne nuspojave

- Fototoksičnost
  Uz to, VFEND se povezuje s fototoksičnošću, uključujući reakcije kao što su pjege, lentigo, aktinička keratoza i pseudoporfirija. Postoji potencijalno povećan rizik od kožnih reakcija/toksičnosti kod istodobne primjene fotosenzibilizirajućih lijekova (npr.metotreksat, itd.). Preporučuje se da svi bolesnici tijekom primjene lijeka VFEND, uključujući djecu, izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti te koriste zaštitnu odjeću i sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF).

- Karcinom skvamoznih stanica kože (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)
  Karcinom skvamoznih stanica kože (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u bolesnika od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije. Ako se pojavi fototoksična reakcija, treba zatražiti savjet multidisciplinarnog tima, razmotriti prekid primjene lijeka VFEND i primjenu zamjenskih antimikotika te bolesnika uputiti dermatologu. Ako se, usprkos tome, nastavlja primjena lijeka VFEND, dermatološku procjenu treba provoditi sistematično i redovito, kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje premalignih lezija. VFEND treba ukinuti ako se identificiraju premaligne lezije kože ili karcinom skvamoznih stanica (vidjeti odjeljak u nastavku Dugotrajno liječenje).

- Teške kožne nuspojave
  Kod primjene vorikonazola prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions,* SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Pojavi li se osip, bolesnika treba pomno nadzirati te prekinuti liječenje lijekom VFEND ako se lezije pogoršaju.

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

Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu npr. budezonid i intranazalnu primjenu) zbog

mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se u njih pojave znakovi i simptomi Cushingovog sindroma ili insuficijencija nadbubrežne žlijezde.

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

Karcinom skvamoznih stanica kože (SCC) (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest) prijavljen je u vezi s dugotrajnim liječenjem lijekom VFEND (vidjeti dio 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

Fenitoin (supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450)
Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije fenitoina kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Efavirenz (induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)
Kada se vorikonazol primjenjuje istodobno s efavirenzom, dozu vorikonazola treba povećati na 400 mg svakih 12 sati, a dozu efavirenza smanjiti na 300 mg svaka 24 sata (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

Glasdegib (supstrat CYP3A4)
Očekuje se da će istodobna primjena vorikonazola povećati koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervala (vidjeti dio 4.5). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a.

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

Rifabutin (snažan induktor CYP450)
Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom. Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina, osim u slučajevima kada korist nadilazi rizik (vidjeti dio 4.5).

Ritonavir (snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4)
Treba izbjegavati istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg dvaput na dan) osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Everolimus (supstrat CYP3A4, supstrat P-glikoproteina):
Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola s everolimusom jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa. Trenutno nema dovoljno podataka da bi se mogle dati preporuke za doziranje u tom slučaju (vidjeti dio 4.5).

Metadon (supstrat CYP3A4)
Budući da je nakon istodobne primjene s vorikonazolom došlo do povećanja razine metadona, kod istodobne primjene metadona i vorikonazola preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnih učinaka metadona, uključujući produljenje QTc-intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona (vidjeti dio 4.5).

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

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

Flukonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

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

Pomoćne tvari

Saharoza
Ovaj lijek sadrži 0,54 g saharoze po ml. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Može štetiti zubima.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 5 ml suspenzije. Treba obavijestiti bolesnike na prehrani s niskim udjelom natrija da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

Popis lijekova u tablici služi kao smjernica te se ne smatra cjelovitim popisom svih mogućih lijekova koji su kontraindicirani ili mogu ući u interakciju s vorikonazolom.

Lijek	**Interakcija promjene geometrijske sredine (%)**	**Preporuke za istodobnu primjenu**
Antacidi		
Cimetidin (400 mg BID) *[nespecifičan inhibitor CYP450 koji povisuje želučani pH]*	Vorikonazol C_{max} ↑ 18 % Vorikonazol AUCτ ↑ 23 %	Nije potrebna prilagodba doze.

Omeprazol (40 mg QD)* *[inhibitor CYP2C19; supstrat CYP2C19 i CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116 % Omeprazol AUCτ ↑ 280 % Vorikonazol C_{max} ↑ 15 % Vorikonazol AUCτ ↑ 41 % Vorikonazol može inhibirati i metabolizam drugih inhibitora protonske pumpe koji su supstrati CYP2C19, što može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi.	Ne preporučuje se prilagodba doze vorikonazola. Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju omeprazol u dozi od 40 mg ili većoj, preporučuje se prepoloviti dozu omeprazola.
Ranitidin (150 mg BID) *[povisuje želučani pH]*	Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Antiaritmici		
Digoksin (0,25 mg QD) *[supstrat P-glikoproteina]*	Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Kinidin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije kinidina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Antibakterijski lijekovi		
Flukloksacilin *[induktor CYP450]*	Zabilježene su značajno smanjene koncentracije vorikonazola u plazmi.	Ako nije moguće izbjeći istodobnu primjenu vorikonazola s flukloksacilinom, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.
Makrolidni antibiotici Azitromicin (500 mg QD) Eritromicin (1 g BID) *[inhibitor CYP3A4]*	 Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} i AUCτ ↔ Nije poznat učinak vorikonazola ni na eritromicin ni na azitromicin.	Nije potrebna prilagodba doze.

Rifabutin *[snažan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 350 mg BID)* 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 69 % Vorikonazol AUCτ ↓ 78 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↓ 4 % Vorikonazol AUCτ ↓ 32 % Rifabutin C_{max} ↑ 195 % Rifabutin AUCτ ↑ 331 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 104 % Vorikonazol AUCτ ↑ 87 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i rifabutina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Doza održavanja vorikonazola može se povisiti na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 350 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2). Preporučuje se pažljivo praćenje kompletne krvne slike i nuspojava rifabutina (npr. uveitisa) kada ga se primjenjuje istodobno s vorikonazolom.
Rifampicin (600 mg QD) *[snažan induktor CYP450]*	Vorikonazol C_{max} ↓ 93 % Vorikonazol AUCτ ↓ 96 %	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv raka		
Glasdegib *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije glasdegiba u plazmi i povećati rizik od produljenja QTc-intervala.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a (vidjeti dio 4.4).
Tretinoin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije tretinoina i povećati rizik od nuspojava (pseudotumor cerebri, hiperkalcemija).	Preporučuje se prilagodba doze tretinoina tijekom liječenja vorikonazolom i nakon prekida uzimanja vorikonazola.
Inhibitori tirozin kinaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti plazmatske koncentracije inhibitora tirozin kinaze koji se metaboliziraju putem CYP3A4.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze inhibitora tirozin kinaze i pomno kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).
Venetoklaks *[supstrat CYP3A]*	Iako nije klinički ispitivano, vorikonazol će vjerojatno značajno povisiti koncentracije venetoklaksa u plazmi.	Istodobna primjena vorikonazola je **kontraindicirana** pri uvođenju liječenja i tijekom faze titracije doze venetoklaksa (vidjeti dio 4.3). Potrebno je smanjiti dozu venetoklaksa sukladno informacijama o lijeku za venetoklaks tijekom stabilnog dnevnog doziranja; preporučuje se pomno nadziranje zbog moguće pojave znakova toksičnosti.
Vinka alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na vinkristin i vinblastin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi i dovesti do neurotoksičnosti.	Treba razmotriti smanjenje doze vinka alkaloida.
Antikoagulansi		

Varfarin (jedna doza od 30 mg, primijenjena istodobno s vorikonazolom u dozi od 300 mg BID) *[supstrat CYP2C9]* Drugi kumarinski lijekovi koji se uzimaju peroralno (uključujući, no ne ograničavajući se na fenprokumon, acenokumarol) *[supstrati CYP2C9 i CYP3A4]*	Maksimalno produljenje protrombinskog vremena bilo je približno dvostruko. Iako nije ispitivano, vorikonazol može povisiti koncentracije kumarina u plazmi, što može produljiti protrombinsko vrijeme.	Preporučuje se pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili druge primjerene testove antikoagulacije te prema tome prilagođavati dozu antikoagulansa.
Antikonvulzivi		
Karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja (uključujući, no ne ograničavajući se na fenobarbital, mefobarbital) *[snažni induktori CYP450]*	Iako nije ispitivano, karbamazepin i barbiturati dugog djelovanja vjerojatno će značajno sniziti koncentracije vorikonazola u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Fenitoin *[supstrat CYP2C9 i snažan induktor CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID)*	 Vorikonazol C_{max} ↓ 49 % Vorikonazol AUCτ ↓ 69 % Fenitoin C_{max} ↑ 67 % Fenitoin AUCτ ↑ 81 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 34 % Vorikonazol AUCτ ↑ 39 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i fenitoina treba izbjegavati, osim kad korist nadilazi rizik liječenja. Preporučuje se pažljivo praćenje razine fenitoina u plazmi. Fenitoin se može primjenjivati istodobno s vorikonazolom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 5 mg/kg BID intravenski, ili s 200 mg na 400 mg BID peroralno (sa 100 mg na 200 mg BID peroralno u bolesnika s manje od 40 kg) (vidjeti dio 4.2).
Antidijabetici		
Sulfonilureje (uključujući, no ne ograničavajući se na: tolbutamid, glipizid, gliburid) *[supstrati CYP2C9]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povećati koncentracije sulfonilureje u plazmi i izazvati hipoglikemiju.	Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.
Antimikotici		
Flukonazol (200 mg QD) *[inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4]*	Vorikonazol C_{max} ↑ 57 % Vorikonazol AUCτ ↑ 79 % Flukonazol C_{max} ND Flukonazol AUCτ ND	Nije utvrđeno koja bi smanjena doza i/ili učestalost primjene vorikonazola i flukonazola poništila ovaj učinak. Preporučuje se nadzor kako bi se uočile nuspojave povezane s vorikonazolom ako se vorikonazol primjenjuje nakon liječenja flukonazolom.
Antihistaminici		
Astemizol *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)

Terfenadin *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije terfenadina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi protiv HIV-a		
Indinavir (800 mg TID) *[inhibitor i supstrat CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} ↔ Vorikonazol AUCτ ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Ritonavir (inhibitor proteaze) *[snažan induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]* Visoka doza (400 mg BID)	 Ritonavir C_{max} i AUCτ ↔ Vorikonazol C_{max} ↓ 66 % Vorikonazol AUCτ ↓ 82 %	 Istodobna primjena vorikonazola i visokih doza ritonavira (400 mg BID i više) je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3).
Niska doza (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir AUCτ ↓13 % Vorikonazol C_{max} ↓ 24 % Vorikonazol AUCτ ↓ 39 %	Istodobnu primjenu vorikonazola i niske doze ritonavira (100 mg BID) treba izbjegavati, osim kad procjena odnosa koristi i rizika za bolesnika opravdava primjenu vorikonazola.
Drugi inhibitori HIV proteaze (uključujući, no ne ograničavajući se na: sakvinavir, amprenavir i nelfinavir)* *[supstrati i inhibitori CYP3A4]*	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vorikonazol može inhibirati metabolizam inhibitora HIV proteaze, ali i da inhibitori HIV proteaze također mogu inhibirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Efavirenz (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) *[induktor CYP450; inhibitor i supstrat CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 200 mg BID*	 Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz AUCτ ↑ 44 % Vorikonazol C_{max} ↓ 61 % Vorikonazol AUCτ ↓ 77 %	 Primjena standardnih doza vorikonazola s dozama efavirenza od 400 mg QD ili više je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3). Vorikonazol se smije primijeniti istodobno s efavirenzom ako se doza održavanja vorikonazola povisi na 400 mg BID, a doza efavirenza snizi na 300 mg QD. Kad se prekine liječenje vorikonazolom, treba se vratiti na početnu dozu efavirenza (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Efavirenz 300 mg QD, primijenjeno istodobno s vorikonazolom u dozi od 400 mg BID*	U usporedbi s dozom efavirenza od 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17 % U usporedbi s dozom vorikonazola od 200 mg BID, Vorikonazol C_{max} ↑ 23 % Vorikonazol AUCτ ↓ 7 %	

Ostali nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (uključujući, no ne ograničavajući se na delavirdin, nevirapin)* *[supstrati CYP3A4, inhibitori ili induktori CYP450]*	Interakcija nije klinički ispitana. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da NNRTI-i mogu inhibirati metabolizam vorikonazola kao i da vorikonazol može inhibirati metabolizam NNRTI-ja. Nalazi o učinku efavirenza na vorikonazol upućuju na to NNRTI može inducirati metabolizam vorikonazola.	Možda će biti potrebno pomno pratiti bolesnika zbog moguće toksičnosti i/ili nedostatka djelotvornosti lijeka te eventualno prilagoditi dozu.
Antipsihotici		
Lurasidon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije lurasidona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Pimozid *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije pimozida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Antivirusni lijekovi		
Letermovir *[induktor CYP2C9 i CYP2C19]*	Vorikonazol C_{max} ↓ 39 % Vorikonazol AUC_{0-12} ↓ 44 % Vorikonazol C_{12} ↓ 51 %	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola s letermovirom, potrebno je praćenje radi smanjenja učinkovitosti vorikonazola.
Benzodiazepini		
[supstrati CYP3A4] Midazolam (jedna doza od 0,05 mg/kg intravenski)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 puta	Treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina.
Midazolam (jedna doza od 7,5 mg peroralno)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 puta Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 puta	
Drugi benzodiazepini (uključujući, no ne ograničavajući se na triazolam, alprazolam)	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i time produljiti sedativni učinak.	
Kardiovaskularni lijekovi		
Ivabradin *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije ivabradina u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Pojačivači transmembranskog regulatora provodljivosti kod cistične fibroze		
Ivakaftor *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, vorikonazol će vjerojatno povisiti koncentracije ivakaftora u plazmi uz rizik od povećanja nuspojava.	Preporučuje se smanjenje doze ivakaftora.

Derivati ergota		
Ergot alkaloidi (uključujući, no ne ograničavajući se na ergotamin i dihidroergotamin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će povisiti koncentracije ergot alkaloida u plazmi i dovesti do ergotizma.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Lijekovi za gastrointestinalnu pokretljivost		
Cisaprid *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, povišene koncentracije cisaprida u plazmi mogu dovesti do produljenja QTc-intervala, a u rijetkim slučajevima i do *torsades de pointes*.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Biljni lijekovi		
Gospina trava *[induktor CYP450; induktor P-glikoproteina]* 300 mg TID (primijenjeno istodobno s jednom dozom vorikonazola od 400 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Vorikonazol $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Imunosupresivi		
[supstrati CYP3A4] Ciklosporin (u primatelja presatka bubrega stabilnog stanja koji se dugotrajno liječe ciklosporinom)	 Ciklosporin C_{max} ↑ 13 % Ciklosporin AUCτ ↑ 70 %	 Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju ciklosporin, preporučuje se prepoloviti dozu ciklosporina i pažljivo kontrolirati razinu ciklosporina. Povišene razine ciklosporina povezuju se s nefrotoksičnošću. Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo pratiti razine ciklosporina i po potrebi povećati doza.
Everolimus *[također supstrat P-glikoproteina]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije everolimusa u plazmi.	Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i everolimusa jer se očekuje da će vorikonazol značajno povisiti koncentracije everolimusa (vidjeti dio 4.4).
Sirolimus (jedna doza od 2 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 puta Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 puta	Istodobna primjena vorikonazola i sirolimusa je **kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3).
Takrolimus (jedna doza od 0,1 mg/kg)	Takrolimus C_{max} ↑ 117 % Takrolimus AUC_t ↑ 221 %	Kad se započinje primjena vorikonazola u bolesnika koji već primaju takrolimus, preporučuje se smanjiti dozu takrolimusa na jednu trećinu prijašnje doze i pažljivo kontrolirati razinu takrolimusa. Povišene razine takrolimusa povezuju se s nefrotoksičnošću. Nakon prekida primjene vorikonazola moraju se pažljivo

Voklosporin	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije voklosporina u plazmi.	pratiti razine takrolimusa i po potrebi povisiti doza. **Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Mikofenolatna kiselina (jedna doza od 1 g) *[supstrat UDP-glukuronil transferaze]*	Mikofenolatna kiselina C_{max} ↔ Mikofenolatna kiselina AUC_t ↔	Nije potrebna prilagodba doze.
Lijekovi za snižavanje lipida/inhibitori HMG-CoA reduktaze		
Statini (npr. lovastatin) *[supstrati CYP3A4]*	Iako ova interakcija nije ispitana, vorikonazol će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4, što može dovesti do rabdomiolize.	Ako se ne može izbjeći istodobna primjena vorikonazola sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4, treba razmotriti smanjenje doze statina.
Nesteroidni selektivni antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MR)		
Finerenon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije finerenona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Eplerenon *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije eplerenona u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)		
[supstrati CYP2C9] Ibuprofen (jedna doza od 400 mg) Diklofenak (jedna doza od 50 mg)	S-ibuprofen C_{max} ↑ 20 % S-ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diklofenak C_{max} ↑ 114 % Diklofenak $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti povezane s NSAIL-ima. Možda će biti potrebno smanjiti dozu NSAIL-a.
Opioidi		
Opijati dugog djelovanja *[supstrati CYP3A4]* Oksikodon (jedna doza od 10 mg)	U objavljenom neovisnom ispitivanju, Oksikodon C_{max} ↑ 1,7 puta Oksikodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 puta	Treba razmotriti smanjenje doze oksikodona i drugih opijata dugog djelovanja koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. hidrokodon). Možda će biti potrebne česte kontrole zbog mogućih nuspojava povezanih s opijatima.
Metadon (32- 100 mg QD) *[supstrat CYP3A4]*	R-metadon (aktivni) C_{max} ↑ 31 % R-metadon (aktivni) AUCτ ↑ 47 % S-metadon C_{max} ↑ 65 % S-metadon AUCτ ↑ 103 %	Preporučuju se česte kontrole zbog mogućih nuspojava i toksičnosti vezanih uz metadon, uključujući produljenje QTc-intervala. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metadona.

Opijati kratkog djelovanja *[supstrati CYP3A4]* Alfentanil (jedna doza od 20 µg/kg primijenjena istodobno s naloksonom) Fentanil (jedna doza od 5 µg/kg)	 U objavljenom neovisnom ispitivanju, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 puta U objavljenom neovisnom ispitivanju, Fentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 puta	Treba razmotriti smanjenje doze alfentanila, fentanila i drugih opijata kratkog djelovanja strukturno sličnih alfentanilu koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (npr. sufentanil). Preporučuju se opsežne i česte kontrole zbog moguće depresije disanja i drugih nuspojava povezanih s opijatima.
Antagonisti opioidnih receptora		
Naloksegol *[supstrat CYP3A4]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije naloksegola u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)
Oralni kontraceptivi		
Oralni kontraceptivi* *[supstrat CYP3A4; inhibitor CYP2C19]* Noretisteron/etinilestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Etinilestradiol C_{max} ↑ 36 % Etinilestradiol AUCτ ↑ 61 % Noretisteron C_{max} ↑ 15 % Noretisteron AUCτ ↑ 53 % Vorikonazol C_{max} ↑ 14 % Vorikonazol AUCτ ↑ 46 %	Preporučuje se nadzor zbog nuspojava povezanih s oralnim kontraceptivima, koje mogu nastupiti uz one povezane s primjenom vorikonazola.
Steroidi		
Kortikosteroidi Prednizolon (jedna doza od 60 mg) *[supstrat CYP3A4]*	 Prednizolon C_{max} ↑ 11 % Prednizolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	 Nije potrebna prilagodba doze. Treba pažljivo nadzirati bolesnike koji se dugotrajno liječe vorikonazolom i kortikosteroidima (uključujući kortikosteroide za inhalacijsku primjenu, npr. budezonid, i kortikosteroide za intranazalnu primjenu) zbog mogućeg poremećaja funkcije kore nadbubrežne žlijezde tijekom liječenja i kada se vorikonazol prestane primjenjivati (vidjeti dio 4.4).
Antagonisti vazopresinskih receptora		
Tolvaptan *[supstrat CYP3A]*	Iako nije ispitivano, primjena vorikonazola vjerojatno će značajno povisiti koncentracije tolvaptana u plazmi.	**Kontraindicirana** (vidjeti dio 4.3)

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dostupnih odgovarajućih podataka o primjeni lijeka VFEND u trudnica.

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

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

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

Dojenje
Nije se ispitivalo izlučivanje vorikonazola u majčino mlijeko. Dojenje se mora prekinuti prije početka liječenja lijekom VFEND.

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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

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

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

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

Kategorije učestalosti izražene su kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Nuspojave prijavljene u ispitanika koji su primali vorikonazol:

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često ≥ 1/10**	**Često ≥ 1/100 i < 1/10**	**Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100**	**Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000**	**Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)**
Infekcije i infestacije		sinusitis	pseudomembranski kolitis		
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		karcinom skvamoznih stanica (uključujući kožni SCC *in situ* ili Bowenovu bolest)*,**			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza[1], pancitopenija, trombocitopenija [2], leukopenija, anemija	zatajenje koštane srži, limfadenopatija, eozinofilija	diseminirana intravaskularna koagulacija	
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	anafilaktoidna reakcija	
Endokrini poremećaji			insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, hipotireoidizam	hipertireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	periferni edem	hipoglikemija, hipokalijemija, hiponatremija			
Psihijatrijski poremećaji		depresija, halucinacije, anksioznost, nesanica, agitacija, smetenost			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	konvulzije, sinkopa, tremor, hipertonija[3], parestezija, somnolencija, omaglica	edem mozga, encefalopatija[4], ekstrapiramidni poremećaj[5], periferna neuropatija, ataksija, hipoestezija, disgeuzija	jetrena encefalopatija, Guillain-Barréov sindrom, nistagmus	
Poremećaji oka	oštećenje vida[6]	krvarenje u retini	poremećaj vidnog živca[7], papiloedem[8], okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis	atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice	
Poremećaji uha i labirinta			hipoakuzija, vrtoglavica, tinitus		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Srčani poremećaji		supraventrikularna aritmija, tahikardija, bradikardija	ventrikularna fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, produljenje QT-intervala na EKG-u, supraventrikularna tahikardija	*torsades de pointes*, kompletna atrioventrikularna blokada, blokada provodnog sustava srca, nodalni ritam	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	tromboflebitis, limfangitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	respiratorni distres[9]	akutni respiratorni sindrom, edem pluća			
Poremećaji probavnog sustava	proljev, povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	heilitis, dispepsija, konstipacija, gingivitis	peritonitis, pankreatitis, otečeni jezik, duodenitis, gastroenteritis, glositis		
Poremećaji jetre i žuči	abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre	žutica, žutica kolestatska, hepatitis[10]	zatajenje jetre, hepatomegalija, kolecistitis, kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	eksfolijativni dermatitis, alopecija, makulopapulozni osip, pruritus, eritem, fototoksičnost**	Stevens-Johnsonov sindrom[8], purpura, urtikarija, alergijski dermatitis, papularni osip, makularni osip, ekcem	toksična epidermalna nekroliza[8], reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)[8], angio edem, aktinička keratoza*, multiformni pseudoporfirijski eritem, psorijaza, reakcija na koži	kožni lupus eritematodes*, pjege*, lentigo*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima	artritis, periostitis*,**		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		akutno zatajenje bubrega, hematurija	bubrežna tubularna nekroza, proteinurija, nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol u prsištu, edem lica[11], astenija, zimica	reakcija na mjestu injekcije, bolest nalik gripi		
Pretrage		povišene vrijednosti kreatinina	povišene vrijednosti ureje u krvi, povišene vrijednosti kolesterola		

*Neželjeni događaji prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.
**Kategorija učestalosti temelji se na opservacijskom ispitivanju u kojem su se koristili podaci iz stvarne primjene dobiveni iz sekundarnih izvora podataka u Švedskoj.
[1] Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeniju.
[2] Uključuje imunu trombocitopeničnu purpuru.
[3] Uključuje zakočenost šije i tetaniju.
[4] Uključuje hipoksičnu-ishemičnu encefalopatiju i metaboličku encefalopatiju.
[5] Uključuje akatiziju i parkinsonizam.
[6] Vidjeti "Oštećenja vida" u dijelu 4.8.
[7] Produženi optički neuritis prijavljen je nakon stavljanja lijeka u promet. Vidjeti dio 4.4.
[8] Vidjeti dio 4.4.
[9] Uključuje teško disanje i teško disanje uslijed napora.
[10] Uključuje oštećenja jetre uzrokovana lijekovima, toksični hepatitis, hepatocelularne ozljede i hepatotoksičnost.
[11] Uključuje periorbitalni edem, edem usana i usne šupljine.

Opis odabranih nuspojava

Promjena osjeta okusa
U kombiniranim podacima iz tri ispitivanja bioekvivalencije u kojima je korišten prašak za oralnu suspenziju, promjena osjeta okusa povezana s liječenjem zabilježena je u 12 ispitanika (14 %).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Sigurnost vorikonazola ispitana je u 288 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina (169) i 12 do < 18 godina (119) koji su primili vorikonazol kao profilaksu (183) ili terapiju (105) u kliničkim ispitivanjima. Sigurnost vorikonazola ispitana je također u 158 dodatnih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 12 godina u programima milosrdne primjene lijeka. Općenito, sigurnosni profil vorikonazola u pedijatrijskoj populaciji bio je sličan onom u odraslih. Međutim, u odnosu na odrasle bolesnike, kod pedijatrijskih je bolesnika u kliničkim ispitivanjima, kao nuspojava, zabilježen trend povećanja učestalosti povišenog enzima jetre (14,2 % povećanih tranzaminaza u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na 5,3 % kod odraslih). Podaci nakon stavljanja lijeka u promet upućuju na to da je u pedijatrijskoj populaciji moguća veća pojavnost kožnih reakcija (poglavito eritema) u odnosu na odrasle. U 22 bolesnika mlađa od 2 godine koja su dobivala vorikonazol u okviru programa milosrdne primjene lijeka zabilježene su sljedeće nuspojave (za koje se nije mogla isključiti povezanost s vorikonazolom): reakcija fotoosjetljivosti (1), aritmija (1), pankreatitis (1), povišenje vrijednosti bilirubina u krvi (1), povišenje vrijednosti jetrenih enzima (1), osip (1), papiloedem (1). Nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih su bolesnika prijavljeni slučajevi pankreatitisa.

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

4.9. Predoziranje

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

Antidot za vorikonazol nije poznat.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sistemsku primjenu, derivati triazola. ATK oznaka: J02A C03

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost
Vorikonazol pokazuje širok spektar antifungalne aktivnosti *in vitro*, sa snažnim djelovanjem protiv vrsta iz roda *Candida* (uključujući *C. krusei* rezistentnu na flukonazol i rezistentne sojeve *C. glabrata* i *C. albicans*) te fungicidnim djelovanjem protiv svih ispitanih vrsta iz roda *Aspergillus*. Nadalje, vorikonazol *in vitro* djeluje fungicidno na nove gljivične patogene, uključujući i rodove *Scedosporium* ili *Fusarium,* čija je osjetljivost na postojeće antimikotike ograničena.

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

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

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

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

Granične vrijednosti

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

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

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

EUCAST granične vrijednosti

Vrste iz roda Candida i Aspergillus	***Granična vrijednost MIK-a (mg/l)***	
	≤ S (Osjetljivi)	**> R (Rezistentni)**
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Candida krusei	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Granične vrijednosti nevezane za vrstu za *Candidu*[3]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Aspergillus niger	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Aspergillus terreus	Nedovoljno dokaza[5]	Nedovoljno dokaza[5]
Granične vrijednosti nevezane za vrstu[6]	Nedovoljno dokaza	Nedovoljno dokaza
[1] Sojevi s MIK vrijednostima iznad granične vrijednosti osjetljiv/osjetljivosti uz povećanu izloženost (Susceptible/Intermediate, S/I) su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Testovi identifikacije i osjetljivosti na antimikotike se na svakom takvom izolatu moraju ponoviti te se, ako se rezultati potvrde, izolat mora poslati		

u referentni laboratorij. Sve dok nema dokaza vezanih uz klinički odgovor za potvrđene izolate s MIK vrijednostima iznad važeće granične vrijednosti rezistencije, potrebno ih je prijaviti kao rezistentne. Klinički odgovor od 76% postignut je kod infekcija uzrokovanih vrstama navedenim u nastavku, kada su MIK vrijednosti bile niže od ili jednake epidemiološkim graničnim vrijednostima. Stoga se populacije „divljeg tipa" vrsta *C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis* i *C. tropicalis* smatraju osjetljivim.
[2] Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito veće nego one za *C. albicans*.
[3] Granične vrijednosti nevezane za vrstu određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovise o distribucijama MIK vrijednosti određenih vrsta iz roda *Candida*. One se primjenjuju samo kod organizama koji nemaju određene granične vrijednosti.
[4] Područje tehničke nesigurnosti iznosi 2. Prijavljuje se kao „R" uz sljedeći komentar: „Vorikonazol se može primjenjivati u nekim kliničkim situacijama (neinvazivni oblici infekcija) ako je osigurana dovoljna izloženost".
[5] Epidemiološke granične vrijednosti za ove vrste su općenito za jedno dvostruko razrjeđivanje veće nego one zabilježene kod *A. fumigatus*.
[6] Nisu utvrđene granične vrijednosti nevezane za vrstu.

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

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

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

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

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

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

liječenja ubrojeni su među one koji nisu odgovorili na liječenje. U toj je analizi pozitivan odgovor na liječenje utvrđen u 41 % bolesnika u obje skupine.

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

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

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

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

Infekcije uzročnicima *Scedosporium* i *Fusarium*
Vorikonazol se pokazao djelotvornim protiv sljedećih rijetkih patogenih gljivica:

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

Vrsta iz roda *Fusarium*: Sedam od ukupno 17 bolesnika liječenih vorikonazolom uspješno je odgovorilo na terapiju (3 potpuna, 4 djelomična odgovora). Od 7 navedenih bolesnika, 3 su imala infekciju oka, 1 infekciju sinusa, a u 3 je bolesnika infekcija bila diseminirana. Još su 4 bolesnika s fuzariozom imala infekciju izazvanu više nego jednim uzročnikom, a u 2 od njih je ishod liječenja bio pozitivan.

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

Primarna profilaksa invazivnih gljivičnih infekcija – djelotvornost u primatelja transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (HSCT, engl. hematopoietic stem cell transplant) bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije
Vorikonazol je uspoređen s itrakonazolom kao primarna profilaksa u otvorenom, usporednom, multicentričnom ispitivanju u odraslih i adolescentnih primatelja alogene HSCT bez prethodne dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije. Uspjeh je definiran kao sposobnost nastavljanja profilakse ispitivanim lijekom 100 dana nakon HSCT-a (bez prekida >14 dana) i preživljenje bez dokazane ili vjerojatne invazivne gljivične infekcije 180 dana nakon HSCT-a. Skupina modificirane

ITT populacije (engl. modified intent-to-treat, MITT) uključivala je 465 primatelja alogene HSCT, a 45% bolesnika imalo je akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). Od svih bolesnika, 58% podvrgnuto je mijeloablativnom postupku. Profilaksa ispitivanim lijekom započeta je neposredno nakon HSCT-a: 224 primilo je vorikonazol, a 241 primilo je itrakonazol. Medijan trajanja profilakse ispitivanim lijekom bio je 96 dana za vorikonazol i 68 dana za itrakonazol u skupini MITT.

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

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

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

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

Akutna mijeloična leukemija (AML)

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

* Primarni ishod ispitivanja
** Uz primjenu granice od 5 %, dokazana je neinferiornost
***Razlika u udjelima, 95 %-tni CI dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

Mijeloablativni postupci liječenja

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

* Primarni ishod ispitivanja
** Uz primjenu tolerancije od 5 %, dokazana je neinferiornost
*** Razlika u udjelima, 95 %-tni CI dobiven nakon prilagodbe za randomizaciju

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

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

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

Pedijatrijska populacija
Vorikonazolom je liječeno 53 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina u dva prospektivna, otvorena, nekomparativna, multicentrična klinička ispitivanja. Jedno je ispitivanje uključivalo 31 bolesnika s mogućom, dokazanom ili vjerojatnom invazivnom aspergilozom (IA), od čega je 14 bolesnika imalo dokazanu ili vjerojatnu IA i bilo je uključeno u analize djelotvornosti MITT. Drugo je ispitivanje uključivalo 22 bolesnika s invazivnom kandidijazom, uključujući kandidemiju (ICC) i ezofagalnu kandidijazu (EC) koje zahtijevaju primarno liječenje ili postupke spašavanja života bolesnika, od kojih je 17 uključeno u analize djelotvornosti MITT. Kod bolesnika s IA-om ukupne stope globalne reakcije nakon 6 tjedana bile su 64,3 % (9/14), stopa globalne reakcije bila je 40 % (2/5) za bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina i 77,8 % (7/9) kod bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina. Kod bolesnika s ICC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 85,7 % (6/7), a za bolesnike s EC-om, stopa globalne reakcije po završetku liječenja bila je 70 % (7/10). Ukupna stopa reakcije (ICC i EC zajedno) bila je 88,9 % (8/9) za bolesnike u dobi od 2 do < 12 godina i 62,5 % (5/8) za bolesnike u dobi od 12 do < 18 godina.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Farmakokinetika vorikonazola je nelinearna zbog zasićenja njegova metabolizma. S povećanjem doze se izloženost lijeku povećava više nego proporcionalno dozi. Procjenjuje se da, u prosjeku, povećanje peroralne doze s 200 mg dvaput na dan na 300 mg dvaput na dan dovodi do povećanja izloženosti lijeku (AUC_τ) za 2,5 puta. Peroralnom dozom održavanja od 200 mg (ili 100 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost vorikonazolu kao kod intravenske primjene doze od 3 mg/kg. Peroralnom dozom održavanja od 300 mg (ili 150 mg za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg) postiže se podjednaka izloženost kao kod intravenske primjene doze od 4 mg/kg. Kada se primjenjuju preporučene intravenske ili peroralne udarne doze, koncentracije lijeka u plazmi približne vrijednostima u stanju dinamičke ravnoteže postižu se već tijekom prva 24 sata nakon primjene. Bez primjene udarne doze dolazi do akumulacije lijeka tijekom višekratne primjene dva puta na dan, a u većine se ispitanika stanje dinamičke ravnoteže vorikonazola u plazmi postiže do 6. dana primjene.

Apsorpcija
Vorikonazol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene, a vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) dostižu se 1-2 sata nakon primjene. Procjenjuje se da apsolutna bioraspoloživost vorikonazola nakon peroralne primjene iznosi oko 96 %. Utvrđena je bioekvivalencija između tablete od 200 mg i oralne suspenzije od 40 mg/ml kada je suspenzija primijenjena kao doza od 200 mg. Nakon višekratne primjene oralne suspenzije vorikonazola s punomasnim obrokom, C_{max} se smanjuje za 58 %, a AUC_τ za 37 %. Na apsorpciju vorikonazola ne utječu promjene želučanog pH.

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

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

Interindividualna varijabilnost farmakokinetike vorikonazola je velika.

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

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

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

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

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

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Spol
U ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih mladih žena bio 83 % veći, a AUC_{τ} 113 % veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). U istom ispitivanju nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_{τ} između zdravih starijih muškaraca i žena (≥ 65 godina).

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

Starije osobe
U jednom ispitivanju s višekratnom primjenom peroralne doze lijeka C_{max} je u zdravih starijih muškaraca bio je 61 % veći, a AUC_{τ} 86 % veći nego u zdravih mladih muškaraca (18-45 godina). Nisu zabilježene značajne razlike u C_{max} i AUC_{τ} između zdravih starijih žena (≥ 65 godina) i zdravih mladih žena (18-45 godina).

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

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

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

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

Izloženost vorikonazolu u većine adolescenata bila je usporediva s onom u odraslih koji su primali isti režim doziranja. Međutim, opažena je niža izloženost vorikonazolu u nekih mlađih adolescenata male tjelesne težine u odnosu na odrasle. Ti ispitanici vjerojatno mogu metabolizirati vorikonazol sličnije djeci nego odraslima. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, adolescenti u dobi od 12 do14 godina koji teže manje od 50 kg trebaju primati doze za djecu (vidjeti dio 4.2).

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti vorikonazol se pokazao teratogenim u štakora te embriotoksičnim u kunića, pri sustavnoj izloženosti jednakoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza. U istraživanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, pri nižim razinama izloženosti od onih koje se postižu primjenom terapijskih doza u ljudi, vorikonazol je produljio gestacijski period i trajanje okota, uz otežan okot koji je za posljedicu imao veći mortalitet majki i manje perinatalno preživljenje mladunčadi. Ovi učinci na okot vjerojatno su posredovani mehanizmima specifičnima za pojedinu vrstu koji uključuju smanjenje razina estradiola i odgovaraju učincima ostalih azolskih antimikotika. Primjena vorikonazola nije proizvela poremećaje plodnosti mužjaka i ženski štakora pri izloženosti sličnoj onoj koja se postiže u ljudi primjenom terapijskih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
titanijev dioksid (E171)

ksantanska guma
natrijev citrat
citratna kiselina, bezvodna
natrijev benzoat (E211)
prirodna aroma naranče

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.
Rok valjanosti pripremljene suspenzije je 14 dana.
Pripremljena suspenzija: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C; ne odlagati u hladnjak i ne zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Uvjete čuvanja nakon pripremanja lijeka za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.
Spremnik čuvati čvrsto zatvoren.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HPDE) volumena 100 ml (s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu) koja sadrži 45 g praška za oralnu suspenziju. Priloženi su i odmjerna čašica (s oznakom za 23 ml), štrcaljka za usta volumena 5 ml i nastavak za bocu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu suspenzije:
1. Kucnite bocu da rastresete prašak.
2. Dodajte 2 odmjerne čašice vode, što daje ukupan volumen od 46 ml.
3. Snažno tresite zatvorenu bocu otprilike 1 minutu.
4. Skinite sigurnosni zatvarač za djecu. Utisnite nastavak za bocu u grlo boce.
5. Vratite zatvarač.
6. Na naljepnicu boce napišite datum isteka roka valjanosti pripremljene suspenzije (rok valjanosti pripremljene suspenzije je 14 dana).

Nakon pripreme volumen suspenzije iznosi 75 ml, što daje iskoristivi volumen od 70 ml.

Upute za primjenu:
Prije svake primjene zatvorenu bocu s oralnom suspenzijom protresite približno 10 sekundi.

Nakon pripreme VFEND oralna suspenzija se mora primjenjivati isključivo pomoću štrcaljke za usta priložene u svakom pakiranju lijeka. Za detaljnije upute o primjeni lijeka pročitajte uputu o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/02/212/026

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. ožujka 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Tablete
R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Njemačka

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italija

Prašak za otopinu za infuziju i prašak za oralnu suspenziju:
Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

  - Kartica s upozorenjima za bolesnika o fototoksičnosti i SCC-u:
    - Podsjeća bolesnike na rizik od fototoksičnosti i SCC-a kože tijekom liječenja vorikonazolom.
    - Podsjeća bolesnika kada i kako prijaviti značajne znakove i simptome fototoksičnosti i raka kože.
    - Podsjeća bolesnike na poduzimanje koraka radi umanjivanja rizika od kožnih reakcija i SCC-a kože (izbjegavanje izravnog izlaganja suncu, upotreba sredstava za sunčanje i zaštitne odjeće) tijekom liječenja vorikonazolom te da informiraju zdravstvene radnike ako se pojave znatne promjene na koži**.**

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Blister pakiranje za 50 mg filmom obložene tablete - pakiranje od 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 50 mg filmom obložene tablete
vorikonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vorikonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 filmom obložene tablete
10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Zalijepljeno pakiranje.
Ne koristiti ako je kutija otvarana.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/212/001 2 filmom obložene tablete
EU/1/02/212/002 10 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/003 14 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/004 20 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/005 28 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/006 30 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/007 50 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/008 56 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/009 100 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/028 2 filmom obložene tablete
EU/1/02/212/029 10 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/030 14 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/031 20 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/032 28 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/033 30 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/034 50 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/035 56 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/036 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VFEND 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister folija za 50 mg filmom obložene tablete (sva blister pakiranja)

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 50 mg filmom obložene tablete
vorikonazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Blister pakiranje za 200 mg filmom obložene tablete - pakiranje od 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 100

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 200 mg filmom obložene tablete
vorikonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg vorikonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 filmom obložene tablete
10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

Zalijepljeno pakiranje.
Ne koristiti ako je kutija otvarana.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/212/013 2 filmom obložene tablete
EU/1/02/212/014 10 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/015 14 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/016 20 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/017 28 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/018 30 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/019 50 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/020 56 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/021 100 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/037 2 filmom obložene tablete
EU/1/02/212/038 10 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/039 14 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/040 20 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/041 28 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/042 30 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/043 50 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/044 56 filmom obloženih tableta
EU/1/02/212/045 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VFEND 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister folija za 200 mg filmom obložene tablete (sva blister pakiranja)

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 200 mg filmom obložene tablete
vorikonazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG (logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 200 mg prašak za otopinu za infuziju
vorikonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola.
Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 10 mg vorikonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev sulfobutileter beta-ciklodekstrin. Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Prije primjene lijek se mora rekonstituirati i razrijediti.
Za intravensku primjenu.
Nije namijenjeno za bolusnu injekciju.

Bočica za jednokratnu uporabu.
Infundirati brzinom od najviše 3 mg/kg na sat.

6. POSEBNO UPOZORENJE OČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Rok valjanosti nakon rekonstitucije: 24 sata ako se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/212/025

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

VFEND 200 mg prašak za otopinu za infuziju
vorikonazol
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene rekonstituirati i razrijediti - vidjeti uputu o lijeku.
Infundirati brzinom od najviše 3 mg/kg na sat.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg (10 mg/ml)

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
vorikonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml pripremljene suspenzije sadrži 40 mg vorikonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži i saharozu, natrijev benzoat (E211). Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju.
1 boca od 45 g
odmjerna čašica (s oznakom za 23 ml), štrcaljka za usta volumena 5 ml i nastavak koji se utisne u grlo boce.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta nakon pripreme.
Prije uporabe protresite bocu približno 10 sekundi.
Za odmjeravanje točne doze koristite priloženu štrcaljku za usta.

Upute za pripremu:
Lupkajte po boci da rastresete prašak.
Dodajte 46 ml vode i snažno tresite približno 1 minutu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Sva preostala suspenzija treba se zbrinuti 14 dana nakon pripreme.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prašak: prije pripreme čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Pripremljena oralna suspenzija:
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne odlagati u hladnjak i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom spremniku.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/212/026

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

VFEND 40 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Boca

1. NAZIV LIJEKA

VFEND 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
vorikonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml pripremljene suspenzije sadrži 40 mg vorikonazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Lijek sadrži i saharozu, natrijev benzoat (E211). Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju
45 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta nakon pripreme.
Prije uporabe protresite bocu približno 10 sekundi.
Za odmjeravanje točne doze koristite priloženu štrcaljku za usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Sva preostala suspenzija treba se zbrinuti 14 dana nakon pripreme.
Rok valjanosti pripremljene suspenzije:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prašak: prije pripreme čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Pripremljena oralna suspenzija:
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne odlagati u hladnjak i ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom spremniku.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/212/026

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

VFEND 50 mg filmom obložene tablete
VFEND 200 mg filmom obložene tablete
vorikonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VFEND i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VFEND
3. Kako uzimati VFEND
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VFEND
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VFEND i za što se koristi

VFEND sadrži djelatnu tvar vorikonazol. VFEND je lijek za liječenje gljivičnih infekcija. Djeluje tako da uništava ili zaustavlja rast gljivica koje uzrokuju infekcije.

Koristi se za liječenje bolesnika (odraslih i djece starije od 2 godine) koji imaju:
- invazivnu aspergilozu (vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Aspergillus*),
- kandidemiju (drugu vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Candida*) u bolesnika bez neutropenije (bolesnika koji nemaju neuobičajeno mali broj bijelih krvnih stanica),
- ozbiljne invazivne infekcije uzrokovane vrstama iz roda *Candida* kada je gljivica otporna na flukonazol (drugi lijek za liječenje gljivičnih infekcija),
- ozbiljne gljivične infekcije uzrokovane vrstama iz rodova *Scedosporium* ili *Fusarium* (dva različita roda gljivica).

VFEND je namijenjen bolesnicima s gljivičnim infekcijama koje se pogoršavaju, a mogu biti opasne po život.

Prevencija gljivičnih infekcija u visokorizičnih primatelja transplantacije koštane srži.

Ovaj se lijek smije uzimati samo pod nadzorom liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VFEND

Nemojte uzimati VFEND
ako ste alergični na vorikonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali neke druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili biljne lijekove.

Lijekovi navedeni u sljedećem popisu ne smiju se uzimati za vrijeme liječenja lijekom VFEND:

- terfenadin (koristi se za liječenje alergija)
- astemizol (koristi se za liječenje alergija)
- cisaprid (koristi se za ublažavanje želučanih tegoba)
- pimozid (koristi se za liječenje duševnih bolesti)
- kinidin (koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- ivabradin (koristi se za liječenje simptoma kroničnog zatajenja srca)
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze)
- efavirenz (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više jednom na dan
- karbamazepin (koristi se za liječenje epileptičkih napadaja)
- fenobarbital (koristi se kod teške nesanice i epileptičkih napadaja)
- ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin; koriste se za liječenje migrene)
- sirolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više dva puta na dan
- gospina trava (biljni pripravak)
- naloksegol (koristi se za liječenje zatvora uzrokovanog isključivo lijekovima protiv boli koji se nazivaju opioidi (npr. morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein))
- tolvaptan (koristi se za liječenje hiponatrijemije (niske razine natrija u krvi) ili za usporavanje smanjenja funkcije bubrega u bolesnika s bolešću policističnih bubrega)
- lurasidon (koristi se za liječenje depresije)
- finerenon (koristi se za liječenje kronične bolesti bubrega)
- eplerenon (koristi se za liječenje problema sa srcem i/ili krvnim žilama)
- voklosporin (koristi se za liječenje poremećaja imunološkog sustava)
- venetoklaks (koristi se za liječenje bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom - KLL)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete VFEND:

- ako ste imali alergijsku reakciju na druge azole.
- ako sada bolujete ili ste ikada imali bolest jetre. Ako imate bolest jetre, liječnik će Vam možda propisati nižu dozu lijeka VFEND. Za vrijeme liječenja lijekom VFEND liječnik također mora nadzirati funkciju Vaše jetre putem krvnih pretraga.
- ako se zna da imate kardiomiopatiju, nepravilne otkucaje srca, usporen puls ili nepravilnost u elektrokardiogramu (EKG) koja se naziva „sindrom produljenog QTc intervala“.

Tijekom liječenja morate izbjegavati sunčevu svjetlost i izlaganje suncu. Važno je da pokrijete područja kože izložena suncu i koristite sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF) jer može doći do pojačane osjetljivosti kože na sunčeve UV zrake. To mogu dodatno povećati drugi lijekovi koji povećavaju osjetljivost kože na sunce kao što je metotreksat. Ove mjere opreza vrijede također i za djecu.

Za vrijeme liječenja lijekom VFEND:
- odmah recite svom liječniku ako dobijete
    - opekline od sunca
    - teški osip ili mjehure na koži
    - osjetite bol u kostima

Ako razvijete poremećaje kože opisane u prethodnom tekstu, liječnik Vas može uputiti dermatologu, koji nakon konzultacija može odlučiti da je važno da redovito dolazite na kontrole. Postoji mala šansa od razvoja raka kože uz dugoročnu primjenu lijeka VFEND.

Ako se u Vas pojave znakovi „insuficijencije nadbubrežnih žlijezda“ kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljnu količinu određenih steroidnih hormona poput kortizola što može dovesti do

simptoma kao što su: kronični ili dugotrajan umor, slabost u mišićima, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu, obavijestite svog liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako se u Vas pojave znakovi „Cushingovog sindroma“ kod kojeg tijelo proizvodi previše hormona kortizola koji može dovesti do simptoma kao što su: porast tjelesne težine, nakupina masnog tkiva između ramena, zaobljeno lice, potamnjela koža na trbuhu, bedrima, grudima i rukama, stanjivanje kože, lako stvaranje modrica, visoka razina šećera u krvi, prekomjeran rast dlaka, pretjerano znojenje.

Liječnik Vam mora nadzirati funkciju jetre i bubrega putem krvnih pretraga.

Djeca i adolescenti
VFEND se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i VFEND
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Kada se primjenjuju istodobno s lijekom VFEND, neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka VFEND, ali i VFEND može utjecati na djelovanje drugih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeći lijek, jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom VFEND ako je to moguće:

- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozi od 100 mg dva puta na dan.
- glasdegib (koristi se za liječenje raka) – ako trebate koristiti oba lijeka, liječnik će učestalo pratiti Vaš srčani ritam

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom VFEND ako je to moguće, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu vorikonazola:

- rifabutin (koristi se za liječenje tuberkuloze). Ako već primate rifabutin, morat će se kontrolirati krvna slika i nuspojave na rifabutin.
- fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije). Ako već primate fenitoin, za vrijeme liječenja lijekom VFEND morat će se pratiti koncentracija fenitoina u krvi i možda prilagoditi doza lijeka.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će možda trebati prilagoditi dozu lijeka ili provjeravati imaju li oni i/ili VFEND i dalje željeni učinak:

- varfarin i ostale antikoagulanse (npr. fenprokumon, acenokumarol; primjenjuju se za usporavanje zgrušavanja krvi)
- ciklosporin (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- takrolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- sulfonilureje (tj. tolbutamid, glipizid i gliburid) (koriste se za liječenje šećerne bolesti)
- statine (npr. atorvastatin, simvastatin) (koriste se za snižavanje razine kolesterola)
- benzodiazepine (npr. midazolam, triazolam) (koriste se kod teške nesanice i stresa)
- omeprazol (koristi se za liječenje vrijeda)
- oralne kontraceptive (ako uzimate VFEND istodobno s oralnim kontraceptivima, možete imati nuspojave poput mučnine i poremećaja menstruacije)
- vinka alkaloide (npr. vinkristin i vinblastin) (koriste se za liječenje raka)
- inhibitori tirozin kinaze (npr., aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (koriste se za liječenje raka)
- tretinoin (koristi se za liječenje leukemije)
- indinavir i druge inhibitore HIV proteaze (koriste se za liječenje HIV-a)

- nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (koriste se za liječenje HIV-a) (neke doze efavirenza NE smiju se uzimati u isto vrijeme kad i VFEND)
- metadon (koristi se za liječenje ovisnosti o heroinu)
- alfentanil, fentanil i ostale opijate kratkog djelovanja, kao što je sufentanil (lijekovi protiv bolova koji se koriste za vrijeme kirurških zahvata)
- oksikodon i ostale opijate dugog djelovanja, kao što je hidrokodon (koriste se za ublažavanje umjerene do jake boli)
- nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen, diklofenak) (koriste se za liječenje boli i upale)
- flukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- everolimus (koristi se za liječenje uznapredovalog raka bubrega i u bolesnika s presatkom organa)
- letermovir (koristi se za sprječavanje citomegalovirusne bolesti nakon presatka koštane srži)
- ivakaftor: koristi se za liječenje cistične fibroze
- flukloksacilin (antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)

Trudnoća i dojenje
VFEND se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako liječnik nije tako odlučio. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Odmah se javite svom liječniku ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka VFEND.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
VFEND može uzrokovati zamagljen vid ili neugodnu preosjetljivost na svjetlost. Ako to osjećate, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima. Javite se svom liječniku ako imate te nuspojave.

VFEND sadrži laktozu
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja lijeka VFEND.

VFEND sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 50 mg, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 200 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati VFEND

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti dozu lijeka ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koju imate.

Preporučena doza za odrasle (uključujući starije bolesnike) je kako slijedi:

	Tablete	
	Bolesnici tjelesne težine 40 kg i više	Bolesnici tjelesne težine manje od 40 kg
Doza tijekom prva 24 sata (udarna doza)	400 mg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata	200 mg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata

Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	200 mg dvaput na dan	100 mg dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može povećati dnevnu dozu na 300 mg dva puta na dan.

Liječnik će možda odlučiti smanjiti dozu ako imate blagu do umjerenu cirozu jetre.

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza za djecu i adolescente je kako slijedi:

	Tablete	
	Djeca u dobi od 2 do nepunih 12 godina i adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju manje od 50 kg	Adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju 50 kg i više; i svi adolescenti stariji od 14 godina
Doza tijekom prva 24 sata (udarna doza)	Liječenje će započeti infuzijom	400 mg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata
Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	9 mg/kg dvaput na dan (najviša doza je 350 mg dvaput na dan)	200 mg dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može povećati ili smanjiti dnevnu dozu.

- Tablete se smiju davati samo ako ih dijete može progutati.

Tablete uzimajte najmanje jedan sat prije ili jedan sat nakon jela. Progutajte cijelu tabletu s malo vode.

Ako Vi ili Vaše dijete uzimate VFEND za prevenciju gljivičnih infekcija, liječnik Vam može prestati davati VFEND ako Vi ili Vaše dijete razvijete povezane nuspojave.

Ako uzmete više lijeka VFEND nego što ste trebali
Ako uzmete više tableta nego Vam je propisano (ili ako netko drugi uzme Vaše tablete), morate odmah zatražiti savjet liječnika ili otići u hitnu službu najbliže bolnice. Ponesite sa sobom kutiju lijeka VFEND. Možete osjetiti neuobičajeno nepodnošenje svjetlosti kao posljedicu uzimanja prevelike količine lijeka VFEND.

Ako ste zaboravili uzeti VFEND
Važno je da VFEND tablete uzimate redovito, svakog dana u isto vrijeme. Ako zaboravite uzeti jednu dozu, uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati VFEND
Pokazalo se da se djelotvornost Vašeg lijeka može znatno povećati ako sve doze uzimate redovito i u predviđeno vrijeme. Stoga je, ako Vam liječnik nije rekao da prekinete liječenje, važno da VFEND uzimate na pravilan način, kako je prethodno opisano.

Nastavite uzimati VFEND sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Nemojte prerano prestati s liječenjem jer infekcija možda neće biti izliječena. Bolesnicima s oslabljenim imunološkim sustavom ili onima s teškim infekcijama možda će biti potrebno dulje liječenje kako bi se spriječio povratak infekcije.

Kada liječnik odredi prekid liječenja lijekom VFEND, ne biste trebali imati nikakvih nuspojava.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri**.**

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pojave li se nuspojave, one će u većini slučajeva biti blage i prolazne. Međutim, neke od njih mogu biti ozbiljne te zahtijevati liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave - prestanite uzimati VFEND i odmah se javite liječniku
- osip
- žutica; promjene u krvnim pretragama jetrene funkcije
- pankreatitis (upala gušterače).

Druge nuspojave

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- oštećenje vida (promjene vida koje uključuju zamagljeni vid, izmjene doživljaja boja, neuobičajenu netoleranciju na vizualnu percepciju svjetlosti, sljepoću za boje, poremećaje oka, halo vid, noćnu sljepoću, ljuljajuću sliku, iskrenje pred očima, vizualnu auru, smanjenu oštrinu vida, vizualnu svjetlinu, gubitak dijela uobičajenog vidnog polja, točke pred očima)
- vrućica
- osip
- mučnina, povraćanje, proljev
- glavobolja
- oticanje udova
- bolovi u trbuhu
- otežano disanje
- povišeni jetreni enzimi

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala sinusa, upala desni, zimica, slabost
- smanjen (ukjučujući i značajno smanjen) broj nekih vrsta crvenih (katkad povezano s imunitetom) i/ili bijelih krvnih stanica (katkad popraćeno temperaturom), niski broj stanica koje se nazivaju trombociti i koje pomažu u zgrušavanju krvi
- nizak šećer u krvi, nizak kalij u krvi, nizak natrij u krvi
- tjeskoba, depresija, smetenost, uznemirenost, nemogućnost spavanja, halucinacije
- napadaji, nevoljno drhtanje ili nekontrolirani pokreti mišića, trnci ili neuobičajena osjetljivost kože, povećana napetost mišića, pospanost, omaglica
- krvarenje u oku
- problemi sa srčanim ritmom uključujući vrlo brze otkucaje srca, vrlo spore otkucaje srca, nesvjestica
- nizak krvni tlak, upala vene (može biti povezana sa stvaranjem krvnog ugruška)
- akutno otežano disanje, bol u prsima, oticanje lica (usne šupljine, usana i oko očiju), nakupljanje tekućine u plućima
- zatvor, probavne tegobe, upala usana
- žutica, upala jetre i oštećenje jetre
- kožni osipi koji mogu dovesti do jakog stvaranja mjehurića i ljuštenja kože karakterizirani ravnim, crvenim područjem kože koje je prekriveno malim izraslinama koje se spajaju, crvenilo kože
- svrbež

- gubitak kose
- bol u leđima
- zatajenje bubrega, krv u mokraći, promjene u testovima funkcije bubrega
- opekline od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu
- rak kože

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- simptomi nalik gripi, nadraženost i upala probavnog trakta, upala probavnog trakta koja uzrokuje proljev povezan uz antibiotike, upala limfnih žila
- upala tankog tkiva kojim je obložena unutarnja stijenka trbuha i koja prekriva trbušne organe
- povećani limfni čvorovi (ponekad bolni), zatajenje koštane srži, povećani broj eozinofila
- smanjena funkcija nadbubrežne žlijezde, smanjena aktivnost štitnjače
- poremećaj moždane funkcije, simptomi slični Parkinsonovoj bolesti, ozljeda živca s posljedičnom utrnulošću, boli, trncima ili žarenjem u šakama ili stopalima
- smetnje ravnoteže ili koordinacije
- oticanje mozga
- dvoslike, ozbiljna stanja oka uključujući: bol i upalu očiju i vjeđa, neuobičajeni očni pokreti, oštećenje očnog živca s posljedičnim oštećenjem vida, oticanje optičkog diska
- smanjen osjet dodira
- poremećen osjet okusa
- poteškoće sa sluhom, zvonjenje u ušima, vrtoglavica
- upala određenih unutarnjih organa – gušterače i dvanaesnika, oticanje i upala jezika
- povećanje jetre, zatajenje jetre, bolest žučnog mjehura, žučni kamenci
- upala zglobova, upala vena ispod kože (što može biti povezano sa stvaranjem krvnog ugruška)
- upala bubrega, bjelančevine u mokraći, oštećenja bubrega
- vrlo brz puls ili preskočeni otkucaji srca, katkad s nasumičnim električnim impulsima
- poremećaj elektrokardiograma (EKG-a)
- povišen kolesterol u krvi, povišena ureja u krvi
- alergijske kožne reakcije (ponekad teške), uključujući kožna stanja opasna po život koja uzrokuju bolne mjehure i rane na koži i sluzokoži, posebice u ustima, upalu kože, koprivnjaču, crvenilo i nadraženost kože, crvenu ili ljubičastu promjenu boje kože koja može biti prouzročena niskim brojem trombocita, ekcem
- reakcija na mjestu infuzije
- alergijska reakcija ili pretjerani imunološki odgovor
- upala tkiva oko kosti

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- prekomjerna aktivnost štitnjače
- propadanje moždane funkcije koje je ozbiljna komplikacije jetrene bolesti
- gubitak većine vlakana vidnog živca, zamagljenje rožnice, neželjeni pokreti oka
- povećana osjetljivost na svjetlost popraćena mjehurićima
- poremećaj u kojem imunološki sustav tijela napada dio perifernog živčanog sustava
- problemi s ritmom ili provođenjem srca (ponekad opasni po život)
- alergijska reakcija opasna po život
- poremećaj u zgrušavanju krvi
- alergijska reakcija kože (katkad ozbiljna), uključujući brzo oticanje (edem) kože, potkožnog tkiva, sluzokože i podsluzokože, svrab ili bolni dijelovi debele, crvene kože sa srebrnastim kožnim ljuskicama, nadraženost kože i sluzokože, kožna stanja opasna po život koja uzrokuju odvajanje velikih površina epidermisa, gornjeg sloja kože, od donjih dijelova kože
- male suhe ljuskaste mrlje na koži, katkad debele sa šiljcima ili "rogovima"

Nuspojave s nepoznatom učestalošću:
- pjege i pigmentirane mrlje

Druge značajne nuspojave čija učestalost nije poznata, ali moraju se odmah prijaviti liječniku:

- crvene, ljuskaste mrlje ili prstenasta oštećenja na koži koji mogu biti simptomi autoimune bolesti zvane kožni eritemski lupus

S obzirom da je poznato da VFEND utječe na jetru i bubrege, liječnik Vam mora pratiti funkciju jetre i bubrega putem krvnih pretraga. Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u trbuhu ili ako se promijeni uobičajena konzistencija stolice.

Prijavljen je rak kože u bolesnika koji su liječeni lijekom VFEND kroz duži vremenski period.

Opekline od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu nastale su češće u djece. Ako Vi ili Vaše dijete primijetite promjene na koži, liječnik Vas može uputiti dermatologu, koji nakon pregleda može ustanoviti da je važno da Vi ili Vaše dijete redovito dolazite na kontrolu.
Povišeni jetreni enzimi zabilježeni su češće kod djece.

Obavijestite liječnika ako bilo koja od navedenih nuspojava potraje ili postane zabrinjavajuća.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VFEND

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VFEND sadrži
- Djelatna tvar je vorikonazol. Jedna tableta sadrži ili 50 mg vorikonazola (VFEND 50 mg filmom obložene tablete) ili 200 mg vorikonazola (VFEND 200 mg filmom obložene tablete).
- Drugi sastojci su: laktoza hidrat, prethodno geliran škrob, umrežena karmelozanatrij, povidon i magnezijev stearat koji čine jezgru tablete te hipromeloza, titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat i gliceroltriacetat koji čine film ovojnicu (pogledajte dio 2, VFEND 50 mg filmom obložene tablete ili VFEND 200 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu i natrij).

Kako VFEND izgleda i sadržaj pakiranja
VFEND 50 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle filmom obložene tablete s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj i "VOR50" na suprotnoj strani.

VFEND 200 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete u obliku kapsule, s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj i "VOR200" na suprotnoj strani.

VFEND 50 mg filmom obložene tablete i VFEND 200 mg filmom obložene tablete dostupne su u pakiranjima od 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija.

Proizvođači
R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Njemačka

Pfizer Italia S.r.l.
Località Marino del Tronto
63100 Ascoli Piceno (AP)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

VFEND 200 mg prašak za otopinu za infuziju
vorikonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VFEND i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VFEND
3. Kako uzimati VFEND
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VFEND
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VFEND i za što se koristi

VFEND sadrži djelatnu tvar vorikonazol. VFEND je lijek za liječenje gljivičnih infekcija. Djeluje tako da uništava ili zaustavlja rast gljivica koje uzrokuju infekcije.

Koristi se za liječenje bolesnika (odraslih i djece starije od 2 godine) koji imaju:
- invazivnu aspergilozu (vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Aspergillus*),
- kandidemiju (drugu vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Candida*) u bolesnika bez neutropenije (bolesnika koji nemaju neuobičajeno mali broj bijelih krvnih stanica),
- ozbiljne invazivne infekcije uzrokovane vrstama iz roda *Candida* kada je gljivica otporna na flukonazol (drugi lijek za liječenje gljivičnih infekcija),
- ozbiljne gljivične infekcije uzrokovane vrstama iz rodova *Scedosporium* ili *Fusarium* (dva različita roda gljivica).

VFEND je namijenjen bolesnicima s gljivičnim infekcijama koje se pogoršavaju, a mogu biti opasne po život.

Prevencija gljivičnih infekcija u visokorizičnih primatelja transplantacije koštane srži.

Ovaj se lijek smije uzimati samo pod nadzorom liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VFEND

Nemojte uzimati VFEND
- ako ste alergični na djelatnu tvar vorikonazol ili na natrijev sulfobutileter beta-ciklodekstrin (naveden u dijelu 6).

Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali neke druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili biljne lijekove.

Lijekovi navedeni u sljedećem popisu ne smiju se uzimati za vrijeme liječenja lijekom VFEND:

- terfenadin (koristi se za liječenje alergija)
- astemizol (koristi se za liječenje alergija)
- cisaprid (koristi se za ublažavanje želučanih tegoba)
- pimozid (koristi se za liječenje duševnih bolesti)
- kinidin (koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- ivabradin (koristi se za liječenje simptoma kroničnog zatajenja srca)
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze)
- efavirenz (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više jednom na dan
- karbamazepin (koristi se za liječenje epileptičkih napadaja)
- fenobarbital (koristi se kod teške nesanice i epileptičkih napadaja)
- ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin; koriste se za liječenje migrene)
- sirolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više dva puta na dan
- gospina trava (biljni pripravak)
- naloksegol (koristi se za liječenje zatvora uzrokovanog isključivo lijekovima protiv boli koji se nazivaju opioidi (npr. morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein))
- tolvaptan (koristi se za liječenje hiponatrijemije (niske razine natrija u krvi) ili za usporavanje smanjenja funkcije bubrega u bolesnika s bolešću policističnih bubrega)
- lurasidon (koristi se za liječenje depresije)
- finerenon (koristi se za liječenje kronične bolesti bubrega)
- eplerenon (koristi se za liječenje problema sa srcem i/ili krvnim žilama)
- voklosporin (koristi se za liječenje poremećaja imunološkog sustava)
- venetoklaks (koristi se za liječenje bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom - KLL)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete VFEND:

- ako ste imali alergijsku reakciju na druge azole.
- ako sada bolujete ili ste ikada imali bolest jetre. Ako imate bolest jetre, liječnik će Vam možda propisati nižu dozu lijeka VFEND. Za vrijeme liječenja lijekom VFEND liječnik također mora nadzirati funkciju Vaše jetre putem krvnih pretraga.
- ako se zna da imate kardiomiopatiju, nepravilne otkucaje srca, usporen puls ili nepravilnost u elektrokardiogramu (EKG) koja se naziva „sindrom produljenog QTc- intervala“.

Tijekom liječenja morate izbjegavati sunčevu svjetlost i izlaganje suncu. Važno je da pokrijete područja kože izložena suncu i koristite sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF) jer može doći do pojačane osjetljivosti kože na sunčeve UV zrake. To mogu dodatno povećati drugi lijekovi koji povećavaju osjetljivost kože na sunce kao što je metotreksat. Ove mjere opreza vrijede također i za djecu.

Za vrijeme liječenja lijekom VFEND:
- odmah recite svom liječniku ako dobijete
    - opekline od sunca
    - teški osip ili mjehure na koži
    - osjetite bol u kostima

Ako razvijete poremećaje kože opisane u prethodnom tekstu, liječnik Vas može uputiti dermatologu, koji nakon konzultacija može odlučiti da je važno da redovito dolazite na kontrole. Postoji mala šansa od razvoja raka kože uz dugoročnu primjenu lijeka VFEND.

Ako se u Vas pojave znakovi „insuficijencije nadbubrežnih žlijezda“ kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljnu količinu određenih steroidnih hormona poput kortizola što može dovesti do

simptoma kao što su: kronični ili dugotrajan umor, slabost u mišićima, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu, obavijestite svog liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako se u Vas pojave znakovi „Cushingovog sindroma“ kod kojeg tijelo proizvodi previše hormona kortizola koji može dovesti do simptoma kao što su: porast tjelesne težine, nakupina masnog tkiva između ramena, zaobljeno lice, potamnjela koža na trbuhu, bedrima, grudima i rukama, stanjivanje kože, lako stvaranje modrica, visoka razina šećera u krvi, prekomjeran rast dlaka, pretjerano znojenje.

Liječnik Vam mora nadzirati funkciju jetre i bubrega putem krvnih pretraga.

Djeca i adolescenti

VFEND se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i VFEND
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Kada se primjenjuju istodobno s lijekom VFEND, neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka VFEND, ali i VFEND može utjecati na djelovanje drugih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeći lijek, jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom VFEND ako je to moguće:

- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozi od 100 mg dva puta na dan.
- glasdegib (koristi se za liječenje raka) – ako trebate koristiti oba lijeka, liječnik će učestalo pratiti Vaš srčani ritam

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom VFEND ako je to moguće, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu vorikonazola:

- rifabutin (koristi se za liječenje tuberkuloze). Ako već primate rifabutin, morat će se kontrolirati krvna slika i nuspojave na rifabutin.
- fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije). Ako već primate fenitoin, za vrijeme liječenja lijekom VFEND morat će se pratiti koncentracija fenitoina u krvi i možda prilagoditi doza lijeka.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će možda trebati prilagoditi dozu lijeka ili provjeravati imaju li oni i/ili VFEND i dalje željeni učinak:

- varfarin i ostale antikoagulanse (npr. fenprokumon, acenokumarol; primjenjuju se za usporavanje zgrušavanja krvi)
- ciklosporin (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- takrolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- sulfonilureje (tj. tolbutamid, glipizid i gliburid) (koriste se za liječenje šećerne bolesti)
- statine (npr. atorvastatin, simvastatin) (koriste se za snižavanje razine kolesterola)
- benzodiazepine (npr. midazolam, triazolam) (koriste se kod teške nesanice i stresa)
- omeprazol (koristi se za liječenje vrijeda)
- oralne kontraceptive (ako uzimate VFEND istodobno s oralnim kontraceptivima, možete imati nuspojave poput mučnine i poremećaja menstruacije)
- vinka alkaloide (npr. vinkristin i vinblastin) (koriste se za liječenje raka)
- inhibitori tirozin kinaze (npr., aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (koriste se za liječenje raka)
- tretinoin (koristi se za liječenje leukemije)
- indinavir i druge inhibitore HIV proteaze (koriste se za liječenje HIV-a)

- nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (koriste se za liječenje HIV-a) (neke doze efavirenza NE smiju se uzimati u isto vrijeme kad i VFEND)
- metadon (koristi se za liječenje ovisnosti o heroinu)
- alfentanil, fentanil i ostale opijate kratkog djelovanja, kao što je sufentanil (lijekovi protiv bolova koji se koriste za vrijeme kirurških zahvata)
- oksikodon i ostale opijate dugog djelovanja, kao što je hidrokodon (koriste se za ublažavanje umjerene do jake boli)
- nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen, diklofenak) (koriste se za liječenje boli i upale)
- flukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- everolimus (koristi se za liječenje uznapredovalog raka bubrega i u bolesnika s presatkom organa)
- letermovir (koristi se za sprječavanje citomegalovirusne bolesti nakon presatka koštane srži)
- ivakaftor: koristi se za liječenje cistične fibroze
- flukloksacilin (antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)

Trudnoća i dojenje
VFEND se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako liječnik nije tako odlučio. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Odmah se javite svom liječniku ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka VFEND.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
VFEND može uzrokovati zamagljen vid ili neugodnu preosjetljivost na svjetlost. Ako to osjećate, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima. Obavijestite svog liječnika ako imate te nuspojave.

VFEND sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 221 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 11 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

VFEND sadrži ciklodekstrin
Ovaj lijek sadrži 3200 mg ciklodekstrina u jednoj bočici što odgovara 160 mg/ml kada se pripremi za primjenu otapanjem u 20 ml. Ako imate bolest bubrega, obratite se svom liječniku prije nego primite ovaj lijek.

3. Kako uzimati VFEND

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti dozu lijeka ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koju imate.

Liječnik može promijeniti dozu ovisno o Vašem stanju.

Preporučena doza za odrasle (uključujući starije bolesnike) je kako slijedi:

	Intravenska primjena
Doza tijekom prva 24 sata (udarna doza)	6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata

Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	4 mg/kg dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može smanjiti dnevnu dozu na 3 mg/kg dva puta na dan.

Liječnik će možda odlučiti smanjiti dozu ako imate blagu do umjerenu cirozu jetre.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza za djecu i adolescente je kako slijedi:

	Intravenska primjena	
	Djeca u dobi od 2 do nepunih 12 godina i adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju manje od 50 kg	Adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju 50 kg i više; i svi adolescenti stariji od 14 godina
Doza tijekom prva 24 sata (udarna doza)	9 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata	6 mg/kg svakih 12 sati tijekom prva 24 sata
Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	8 mg/kg dvaput na dan	4 mg/kg dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može povećati ili smanjiti dnevnu dozu.

VFEND prašak za otopinu za infuziju će bolnički ljekarnik ili medicinska sestra pripremiti i razrijediti do točne koncentracije (dodatne informacije navedene su na kraju ove upute o lijeku).

Tako pripremljeni lijek ćete primati intravenskom infuzijom (u venu) tijekom razdoblja od 1 do 3 sata, brzinom od najviše 3 mg/kg na sat.

Ako Vi ili Vaše dijete uzimate VFEND za prevenciju gljivičnih infekcija, liječnik Vam može prestati davati VFEND ako Vi ili Vaše dijete razvijete povezane nuspojave.

Ako ste zaboravili uzeti VFEND
Budući da ćete ovaj lijek primati pod strogim nadzorom liječnika, nije vjerojatno da ćete propustiti dozu. Međutim, obavijestite liječnika ili ljekarnika ako mislite da ste propustili primiti dozu.

Ako prestanete uzimati VFEND
Liječenje lijekom VFEND nastavit će se onoliko dugo koliko to preporuči liječnik, no liječenje VFEND praškom za otopinu za infuziju ne smije trajati dulje od 6 mjeseci.

Bolesnicima s oslabljenim imunološkim sustavom ili onima s teškim infekcijama možda će biti potrebno dulje liječenje kako bi se spriječio povratak infekcije. Nakon što Vam se stanje poboljša, možda ćete umjesto infuzije u venu ovaj lijek uzimati u obliku tableta.

Kada liječnik odredi prekid liječenja lijekom VFEND, ne biste trebali imati nikakvih nuspojava.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri**.**

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pojave li se nuspojave, one će u većini slučajeva biti blage i prolazne. Međutim, neke od njih mogu biti ozbiljne te zahtijevati liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave - prestanite uzimati VFEND i odmah se javite liječniku
- osip
- žutica; promjene u krvnim pretragama jetrene funkcije
- pankreatitis (upala gušterače).

Druge nuspojave

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- oštećenje vida (promjene vida koje uključuju zamagljeni vid, izmjene doživljaja boja, neuobičajenu netoleranciju na vizualnu percepciju svjetlosti, sljepoću za boje, poremećaje oka, halo vid, noćnu sljepoću, ljuljajuću sliku, iskrenje pred očima, vizualnu auru, smanjenu oštrinu vida, vizualnu svjetlinu, gubitak dijela uobičajenog vidnog polja, točke pred očima)
- vrućica
- osip
- mučnina, povraćanje, proljev
- glavobolja
- oticanje udova
- bolovi u trbuhu
- otežano disanje
- povišeni jetreni enzimi

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala sinusa, upala desni, zimica, slabost
- smanjen (uključujući i značajno smanjen) broj nekih vrsta crvenih (katkad povezano s imunitetom) i/ili bijelih krvnih stanica (katkad popraćeno temperaturom), niski broj stanica koje se nazivaju trombociti i koje pomažu u zgrušavanju krvi
- nizak šećer u krvi, nizak kalij u krvi, nizak natrij u krvi
- tjeskoba, depresija, smetenost, uznemirenost, nemogućnost spavanja, halucinacije
- napadaji, nevoljno drhtanje ili nekontrolirani pokreti mišića, trnci ili neuobičajena osjetljivost kože, povećana napetost mišića, pospanost, omaglica
- krvarenje u oku
- problemi sa srčanim ritmom uključujući vrlo brze otkucaje srca, vrlo spore otkucaje srca, nesvjestica
- nizak krvni tlak, upala vene (može biti povezana sa stvaranjem krvnog ugruška)
- akutno otežano disanje, bol u prsima, oticanje lica (usne šupljine, usana i oko očiju), nakupljanje tekućine u plućima
- zatvor, probavne tegobe, upala usana
- žutica, upala jetre i oštećenje jetre
- kožni osipi koji mogu dovesti do jakog stvaranja mjehurića i ljuštenja kože karakterizirani ravnim, crvenim područjem kože koje je prekriveno malim izraslinama koje se spajaju, crvenilo kože
- svrbež
- gubitak kose

- bol u leđima
- zatajenje bubrega, krv u mokraći, promjene u testovima funkcije bubrega
- opekline od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu
- rak kože

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- simptomi nalik gripi, nadraženost i upala probavnog trakta, upala probavnog trakta koja uzrokuje proljev povezan uz antibiotike, upala limfnih žila
- upala tankog tkiva kojim je obložena unutarnja stijenka trbuha i koja prekriva trbušne organe, povećani limfni čvorovi (ponekad bolni), zatajenje koštane srži, povećani broj eozinofila
- smanjena funkcija nadbubrežne žlijezde, smanjena aktivnost štitnjače
- poremećaj moždane funkcije, simptomi slični Parkinsonovoj bolesti, ozljeda živca s posljedičnom utrnulošću, boli, trncima ili žarenjem u šakama ili stopalima
- smetnje ravnoteže ili koordinacije
- oticanje mozga
- dvoslike, ozbiljna stanja oka uključujući: bol i upalu očiju i vjeđa, neuobičajeni očni pokreti, oštećenje očnog živca s posljedičnim oštećenjem vida, oticanje optičkog diska
- smanjen osjet dodira
- poremećen osjet okusa
- poteškoće sa sluhom, zvonjenje u ušima, vrtoglavica
- upala određenih unutarnjih organa – gušterače i dvanaesnika, oticanje i upala jezika
- povećanje jetre, zatajenje jetre, bolest žučnog mjehura, žučni kamenci
- upala zglobova,upala vena ispod kože (što može biti povezano sa stvaranjem krvnog ugruška)
- upala bubrega, bjelančevine u mokraći, oštećenja bubrega
- vrlo brz puls ili preskočeni otkucaji srca, katkad s nasumičnim električnim impulsima
- poremećaj elektrokardiograma (EKG-a)
- povišen kolesterol u krvi, povišena ureja u krvi
- alergijske kožne reakcije (ponekad teške), uključujući kožna stanja opasna po život koja uzrokuju bolne mjehure i rane na koži i sluzokoži, posebice u ustima, upalu kože, koprivnjaču, crvenilo i nadraženost kože, crvenu ili ljubičastu promjenu boje kože koja može biti prouzročena niskim brojem trombocita, ekcem
- reakcija na mjestu infuzije
- alergijska reakcija ili pretjerani imunološki odgovor
- upala tkiva oko kosti

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba
- prekomjerna aktivnost štitnjače
- propadanje moždane funkcije koje je ozbiljna komplikacije jetrene bolesti
- gubitak većine vlakana vidnog živca, zamagljenje rožnice, neželjeni pokreti oka
- povećana osjetljivost na svjetlost popraćena mjehurićima
- poremećaj u kojem imunološki sustav tijela napada dio perifernog živčanog sustava
- problemi s ritmom ili provođenjem srca (ponekad opasni po život)
- alergijska reakcija opasna po život
- poremećaj u zgrušavanju krvi
- alergijska reakcija kože (katkad ozbiljna), uključujući brzo oticanje (edem) kože, potkožnog tkiva, sluzokože i podsluzokože, svrab ili bolni dijelovi debele, crvene kože sa srebrnastim kožnim ljuskicama, nadraženost kože i sluzokože, kožna stanja opasna po život koja uzrokuju odvajanje velikih površina epidermisa, gornjeg sloja kože, od donjih dijelova kože
- male suhe ljuskaste mrlje na koži, katkad debele sa šiljcima ili "rogovima"

Nuspojave s nepoznatom učestalošću:
- pjege i pigmentirane mrlje

Druge značajne nuspojave čija učestalost nije poznata, ali moraju se odmah prijaviti Vašem liječniku:
- crvene, ljuskaste mrlje ili prstenasta oštećenja na koži koji mogu biti simptomi autoimune bolesti zvane kožni eritemski lupus

Kod primjene lijeka VFEND su se manje često javile reakcije tijekom infuzije (uključujući crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, vrućicu, znojenje, ubrzani puls i nedostatak zraka). Ako se to dogodi, liječnik može prekinuti infuziju.

S obzirom da je poznato da VFEND utječe na jetru i bubrege, liječnik Vam mora pratiti funkciju jetre i bubrega putem krvnih pretraga. Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u trbuhu ili ako se promijeni uobičajena konzistencija stolice.

Prijavljen je rak kože u bolesnika koji su liječeni lijekom VFEND kroz duži vremenski period.

Opekline od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu nastale su češće u djece. Ako Vi ili Vaše dijete primijetite promjene na koži, liječnik Vas može uputiti dermatologu, koji nakon pregleda može ustanoviti da je važno da Vi ili Vaše dijete redovito dolazite na kontrolu.
Povišeni jetreni enzimi zabilježeni su češće kod djece.

Obavijestite liječnika ako bilo koja od navedenih nuspojava potraje ili postane zabrinjavajuća.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VFEND

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

VFEND se mora primijeniti odmah nakon pripreme, no, ako je neophodno, može se čuvati najdulje 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku). Pripremljeni VFEND mora se prije infuzije razrijediti s kompatibilnom infuzijskom otopinom. (Dodatne informacije navedene su na kraju ove upute o lijeku).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VFEND sadrži
- Djelatna tvar je vorikonazol.
- Drugi sastojak je natrijev sulfobutileter beta-ciklodekstrin (pogledajte dio 2, VFEND 200 mg prašak za otopinu za infuziju sadrži ciklodekstrin i natrij)

Jedna bočica sadrži 200 mg vorikonazola, što odgovara koncentraciji otopine od 10 mg/ml nakon što je bolnički ljekarnik ili medicinska sestra pripreme prema uputama (vidjeti informacije na kraju ove upute).

Kako VFEND izgleda i sadržaj pakiranja
VFEND je dostupan u obliku praška za otopinu za infuziju u staklenoj bočici za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija.

Proizvođač
Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francuska.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Informacije o rekonstituciji i razrjeđivanju

- VFEND prašak za otopinu za infuziju se najprije mora rekonstituirati ili s 19 ml vode za injekcije ili s 19 ml otopine natrijevog klorida 0,9% (9 mg/ml) za infuziju kako bi se dobio iskoristivi volumen od 20 ml bistrog koncentrata koji sadrži 10 mg/ml vorikonazola.
- Odbacite bočicu lijeka VFEND ako vakuum ne povuče otapalo u bočicu.
- Preporučuje se uporaba standardne (neautomatizirane) štrcaljke od 20 ml, kako bi se osiguralo odmjeravanje točne količine (19,0 ml) vode za injekcije ili otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju.
- Zatim se potreban volumen rekonstituiranog koncentrata dodaje u jednu od preporučenih kompatibilnih infuzijskih otopina navedenih u nastavku, kako bi se dobila konačna otopina lijeka VFEND koja sadrži 0,5 – 5 mg/ml vorikonazola.
- Ovaj lijek je samo za jednokratnu upotrebu. Neupotrijebljenu otopinu treba baciti. Smije se upotrijebiti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice.
- Nije za primjenu u obliku bolusne injekcije.
- Za informacije o uvjetima čuvanja lijeka, vidjeti dio 5 ‘Kako čuvati VFEND’.

Potreban volumen koncentrata lijeka VFEND od 10 mg/ml

Tjelesna težina (kg)	Volumen koncentrata lijeka VFEND (10 mg/ml) potreban 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)	-	-

VFEND je sterilni liofilizat bez konzervansa za jednokratnu primjenu. Stoga se, s mikrobiološkog stanovišta, jednom rekonstituirana otopina mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Kompatibilne infuzijske otopine:
Rekonstituirana otopina može se razrijediti sa:

otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%)
složenom otopinom natrijevog laktata za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% i Ringerove otopine s laktatom za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% i natrijevog klorida 0,45% za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% u otopini kalijevog klorida od 20 mEq za intravensku infuziju
otopinom natrijevog klorida 0,45% za intravensku infuziju
otopinom glukoze 5% i natrijevog klorida 0,9% za intravensku infuziju

Nije poznata kompatibilnost lijeka VFEND s drugim otopinama za razrjeđivanje, osim prethodno navedenih (ili onih navedenih u dijelu "Inkompatibilnosti").

Inkompatibilnosti:

VFEND se ne smije primijeniti u istoj infuzijskoj liniji ili kanili istodobno s drugim lijekovima, uključujući i pripravke za parenteralnu prehranu (npr. Aminofusin 10% Plus).

Infuzija krvnih pripravaka ne smije se odvijati istodobno s primjenom lijeka VFEND.

Infuzija pripravka potpune parenteralne prehrane može se odvijati istodobno s primjenom lijeka VFEND, ali ne u istoj infuzijskoj liniji ili kanili.

VFEND se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijevog bikarbonata 4,2% za infuziju.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

VFEND 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
vorikonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je VFEND i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VFEND
3. Kako uzimati VFEND
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati VFEND
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je VFEND i za što se koristi

VFEND sadrži djelatnu tvar vorikonazol. VFEND je lijek za liječenje gljivičnih infekcija. Djeluje tako da uništava ili zaustavlja rast gljivica koje uzrokuju infekcije.

Koristi se za liječenje bolesnika (odraslih i djece starije od 2 godine) koji imaju:
- invazivnu aspergilozu (vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Aspergillus*),
- kandidemiju (drugu vrstu gljivične infekcije uzrokovanu vrstama iz roda *Candida*) u bolesnika bez neutropenije (bolesnika koji nemaju neuobičajeno mali broj bijelih krvnih stanica),
- ozbiljne invazivne infekcije uzrokovane vrstama iz roda *Candida* kada je gljivica otporna na flukonazol (drugi lijek za liječenje gljivičnih infekcija),
- ozbiljne gljivične infekcije uzrokovane vrstama iz rodova *Scedosporium* ili *Fusarium* (dva različita roda gljivica).

VFEND je namijenjen bolesnicima s gljivičnim infekcijama koje se pogoršavaju, a mogu biti opasne po život.

Prevencija gljivičnih infekcija u visokorizičnih primatelja transplantacije koštane srži.

Ovaj se lijek smije uzimati samo pod nadzorom liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati VFEND

Nemojte uzimati VFEND
ako ste alergični na vorikonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali neke druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili biljne lijekove.

Lijekovi navedeni u sljedećem popisu ne smiju se uzimati za vrijeme liječenja lijekom VFEND:

- terfenadin (koristi se za liječenje alergija)
- astemizol (koristi se za liječenje alergija)
- cisaprid (koristi se za ublažavanje želučanih tegoba)
- pimozid (koristi se za liječenje duševnih bolesti)
- kinidin (koristi se za liječenje nepravilnih otkucaja srca)
- ivabradin (koristi se za liječenje simptoma kroničnog zatajenja srca)
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze)
- efavirenz (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više jednom na dan
- karbamazepin (koristi se za liječenje epileptičkih napadaja)
- fenobarbital (koristi se kod teške nesanice i epileptičkih napadaja)
- ergot alkaloidi (npr. ergotamin, dihidroergotamin; koriste se za liječenje migrene)
- sirolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozama od 400 mg i više dva puta na dan
- gospina trava (biljni pripravak)
- naloksegol (koristi se za liječenje zatvora uzrokovanog isključivo lijekovima protiv boli koji se nazivaju opioidi (npr. morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, kodein))
- tolvaptan (koristi se za liječenje hiponatrijemije (niske razine natrija u krvi) ili za usporavanje smanjenja funkcije bubrega u bolesnika s bolešću policističnih bubrega)
- lurasidon (koristi se za liječenje depresije)
- finerenon (koristi se za liječenje kronične bolesti bubrega)
- eplerenon (koristi se za liječenje problema sa srcem i/ili krvnim žilama)
- voklosporin (koristi se za liječenje poremećaja imunološkog sustava)
- venetoklaks (koristi se za liječenje bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom - KLL)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete VFEND:

- ako ste imali alergijsku reakciju na druge azole.
- ako sada bolujete ili ste ikada imali bolest jetre. Ako imate bolest jetre, liječnik će Vam možda propisati nižu dozu lijeka VFEND. Za vrijeme liječenja lijekom VFEND liječnik također mora nadzirati funkciju Vaše jetre putem krvnih pretraga.
- ako se zna da imate kardiomiopatiju, nepravilne otkucaje srca, usporen puls ili nepravilnost u elektrokardiogramu (EKG) koja se naziva „sindrom produljenog QTc-intervala“.

Tijekom liječenja morate izbjegavati sunčevu svjetlost i izlaganje suncu. Važno je da pokrijete područja kože izložena suncu i koristite sredstva za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF) jer može doći do pojačane osjetljivosti kože na sunčeve UV zrake. To mogu dodatno povećati drugi lijekovi koji povećavaju osjetljivost kože na sunce kao što je metotreksat. Ove mjere opreza vrijede također i za djecu.

Za vrijeme liječenja lijekom VFEND:
- odmah recite svom liječniku ako dobijete
    - opekline od sunca
    - teški osip ili mjehure na koži
    - osjetite bol u kostima

Ako razvijete poremećaje kože opisane u prethodnom tekstu, liječnik Vas može uputiti dermatologu, koji nakon konzultacija može odlučiti da je važno da redovito dolazite na kontrole. Postoji mala šansa od razvoja raka kože uz dugoročnu primjenu lijeka VFEND.

Ako se u Vas pojave znakovi „insuficijencije nadbubrežnih žlijezda“ kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljnu količinu određenih steroidnih hormona poput kortizola što može dovesti do

simptoma kao što su: kronični ili dugotrajan umor, slabost u mišićima, gubitak teka, gubitak tjelesne težine, bol u trbuhu, obavijestite svog liječnika.

Obavijestite svog liječnika ako se u Vas pojave znakovi „Cushingovog sindroma“ kod kojeg tijelo proizvodi previše hormona kortizola koji može dovesti do simptoma kao što su: porast tjelesne težine, nakupina masnog tkiva između ramena, zaobljeno lice, potamnjela koža na trbuhu, bedrima, grudima i rukama, stanjivanje kože, lako stvaranje modrica, visoka razina šećera u krvi, prekomjeran rast dlaka, pretjerano znojenje.

Liječnik Vam mora nadzirati funkciju jetre i bubrega putem krvnih pretraga.

Djeca i adolescenti
VFEND se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine.

Drugi lijekovi i VFEND
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Kada se primjenjuju istodobno s lijekom VFEND, neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka VFEND, ali i VFEND može utjecati na djelovanje drugih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate sljedeći lijek, jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom VFEND ako je to moguće:

- ritonavir (koristi se za liječenje HIV-a) u dozi od 100 mg dva puta na dan
- glasdegib (koristi se za liječenje raka) – ako trebate koristiti oba lijeka, liječnik će učestalo pratiti Vaš srčani ritam

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer treba izbjegavati istodobno liječenje lijekom VFEND ako je to moguće, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu vorikonazola:

- rifabutin (koristi se za liječenje tuberkuloze). Ako već primate rifabutin, morat će se kontrolirati krvna slika i nuspojave na rifabutin.
- fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije). Ako već primate fenitoin, za vrijeme liječenja lijekom VFEND morat će se pratiti koncentracija fenitoina u krvi i možda prilagoditi doza lijeka.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će možda trebati prilagoditi dozu lijeka ili provjeravati imaju li oni i/ili VFEND i dalje željeni učinak:

- varfarin i ostale antikoagulanse (npr. fenprokumon, acenokumarol; primjenjuju se za usporavanje zgrušavanja krvi)
- ciklosporin (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- takrolimus (koristi se u bolesnika s presatkom organa)
- sulfonilureje (tj. tolbutamid, glipizid i gliburid) (koriste se za liječenje šećerne bolesti)
- statine (npr. atorvastatin, simvastatin) (koriste se za snižavanje razine kolesterola)
- benzodiazepine (npr. midazolam, triazolam) (koriste se kod teške nesanice i stresa)
- omeprazol (koristi se za liječenje vrijeda)
- oralne kontraceptive (ako uzimate VFEND istodobno s oralnim kontraceptivima, možete imati nuspojave poput mučnine i poremećaja menstruacije)
- vinka alkaloide (npr. vinkristin i vinblastin) (koriste se za liječenje raka)
- inhibitori tirozin kinaze (npr., aksitinib, bosutinib, kabozantinib, ceritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociklib) (koriste se za liječenje raka)
- tretinoin (koristi se za liječenje leukemije)
- indinavir i druge inhibitore HIV proteaze (koriste se za liječenje HIV-a)

- nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz, delavirdin, nevirapin) (koriste se za liječenje HIV-a) (neke doze efavirenza NE smiju se uzimati u isto vrijeme kad i VFEND)
- metadon (koristi se za liječenje ovisnosti o heroinu)
- alfentanil, fentanil i ostale opijate kratkog djelovanja, kao što je sufentanil (lijekovi protiv bolova koji se koriste za vrijeme kirurških zahvata)
- oksikodon i ostale opijate dugog djelovanja, kao što je hidrokodon (koriste se za ublažavanje umjerene do jake boli)
- nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen, diklofenak) (koriste se za liječenje boli i upale)
- flukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- everolimus (koristi se za liječenje uznapredovalog raka bubrega i u bolesnika s presatkom organa)
- letermovir (koristi se za sprječavanje citomegalovirusne bolesti nakon presatka koštane srži)
- ivakaftor: koristi se za liječenje cistične fibroze
- flukloksacilin (antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)

Trudnoća i dojenje
VFEND se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako Vaš liječnik nije tako odlučio. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Odmah se javite svom liječniku ako zatrudnite za vrijeme uzimanja lijeka VFEND.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
VFEND može uzrokovati zamagljen vid ili neugodnu preosjetljivost na svjetlost. Ako to osjećate, nemojte voziti niti rukovati alatima ili strojevima. Javite se svom liječniku ako imate te nuspojave.

VFEND sadrži saharozu
Ovaj lijek sadrži 0,54 g saharoze u jednom mililitru. Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja lijeka VFEND.

VFEND sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

VFEND sadrži sol benzoatne kiseline/natrij
Ovaj lijek sadrži 12 mg soli benzoatne kiseline (E211) u jednoj dozi od 5 ml.

3. Kako uzimati VFEND

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti dozu lijeka ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i vrsti infekcije koju imate.

Preporučena doza za odrasle (uključujući starije bolesnike) je kako slijedi:

	Oralna suspenzija	
	Bolesnici tjelesne težine 40 kg i više	Bolesnici tjelesne težine manje od 40 kg
Doza tijekom prva 24 sata (udarna doza)	10 ml (400 mg) svakih 12 sati tijekom prva 24 sata	5 ml (200 mg) svakih 12 sati tijekom prva 24 sata

Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	5 ml (200 mg) dvaput na dan	2,5 ml (100 mg) dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može povećati dnevnu dozu na 7,5 ml (300 mg) dva puta na dan.

Liječnik će možda odlučiti smanjiti dozu ako imate blagu do umjerenu cirozu jetre.

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza za djecu i adolescente je kako slijedi:

	Oralna suspenzija	
	Djeca u dobi od 2 do nepunih 12 godina i adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju manje od 50 kg	Adolescenti od 12 do 14 godina koji imaju 50 kg i više; i svi adolescenti stariji od 14 godina
Doza tijekom prva 24 sata (udarna doza)	Liječenje će započeti infuzijom	10 ml (400 mg) svakih 12 sati tijekom prva 24 sata
Doza nakon prva 24 sata (doza održavanja)	0,225 ml/kg (9 mg/kg) dvaput na dan [najviša doza je 8,75 ml (350 mg) dvaput na dan]	5 ml (200 mg) dvaput na dan

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može povećati ili smanjiti dnevnu dozu.

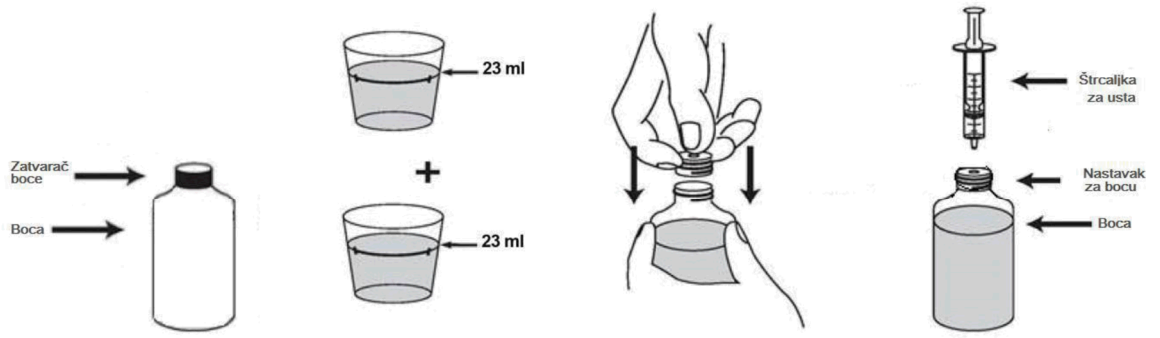
Suspenziju uzimajte najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon jela.

Ako Vi ili Vaše dijete uzimate VFEND za prevenciju gljivičnih infekcija, liječnik Vam može prestati davati VFEND ako Vi ili Vaše dijete razvijete povezane nuspojave.

VFEND suspenzija se ne smije miješati s drugim lijekovima. Suspenzija se ne smije dodatno razrjeđivati s vodom ili drugim tekućinama.

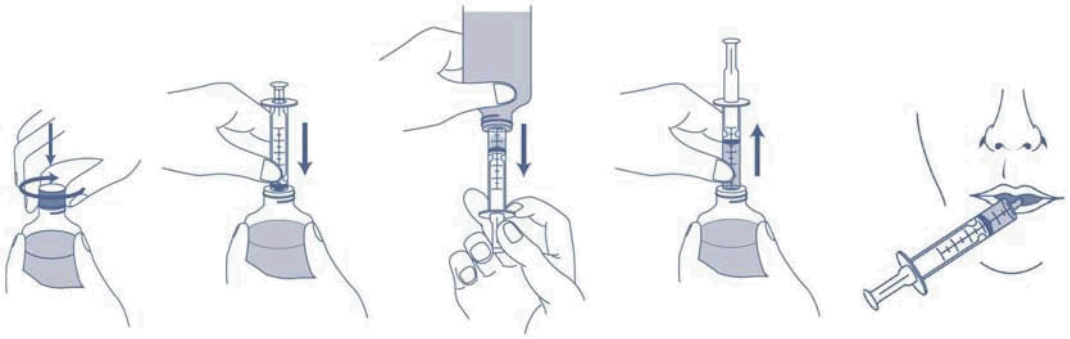
Upute za pripremu suspenzije
Preporučuje se da ljekarnik pripremi VFEND suspenziju prije nego što Vam izda lijek. VFEND suspenzija je pripremljena ako je u tekućem obliku. Ako lijek ima oblik suhog praška, morate pripremiti oralnu suspenziju slijedeći upute u nastavku.

1. Lupkajte po boci da rastresete prašak.
2. Skinite zatvarač.
3. Dodajte 2 odmjerne čašice (odmjerna čašica priložena je u kutiji lijeka) vode (ukupno 46 ml) u bocu. Napunite odmjernu čašicu do gornjeg ruba oznake te izlijte vodu u bocu. Uvijek morate dodati ukupno 46 ml vode, bez obzira na dozu koju uzimate.
4. Vratite zatvarač i snažno tresite bocu otprilike 1 minutu. Nakon pripreme, ukupni volumen suspenzije mora biti 75 ml.
5. Skinite zatvarač. Utisnite nastavak za bocu u grlo boce (kako je prikazano na slici). Nastavak za bocu priložen je zato da biste preko njega mogli napuniti lijek u štrcaljku za usta. Vratite zatvarač na bocu.
6. Na naljepnicu boce napišite datum isteka roka valjanosti pripremljene suspenzije (rok valjanosti pripremljene suspenzije je 14 dana). Nakon tog datuma treba baciti neiskorištenu suspenziju.



Upute za uporabu:
Ljekarnik će Vam pokazati kako ćete odmjeriti potrebnu količinu lijeka pomoću štrcaljke za usta za višekratnu uporabu koja je priložena u pakiranju lijeka. Pročitajte sljedeće upute prije uzimanja VFEND suspenzije.

1. Prije uporabe protresite zatvorenu bocu s pripremljenom suspenzijom desetak sekundi. Skinite zatvarač.
2. Stavite bocu uspravno na ravnu površinu i gurnite vrh štrcaljke za usta u nastavak za bocu.
3. Držeći štrcaljku za usta na mjestu, preokrenite bocu naopačke. Polako izvlačite klip štrcaljke za usta do oznake koja označava Vašu dozu.
4. Ako se vide veliki mjehurići zraka, polagano gurnite klip nazad u štrcaljku. Tako ćete lijek vratiti u bocu. Ponovite korak 3.
5. Držeći štrcaljku za usta na mjestu, preokrenite bocu nazad u uspravan položaj. Skinite štrcaljku za usta s boce.
6. Stavite vrh štrcaljke u usta. Usmjerite vrh štrcaljke za usta na unutarnju stranu obraza. POLAGANO pritišćite klip štrcaljke za usta. Nemojte naglo uštrcati lijek. Ako lijek dajete djetetu, pazite da ono sjedi ili da ga držite uspravno dok mu dajete lijek.
7. Vratite zatvarač na bocu, a nastavak za bocu ostavite na mjestu. Operite štrcaljku za usta prema uputama u nastavku.



1 2 3/4 5 6

Čišćenje i čuvanje štrcaljke:

1. Štrcaljku morate oprati nakon svake uporabe. Izvucite klip iz štrcaljke i oba dijela operite u toploj vodi s deterdžentom. Zatim ih isperite vodom.
2. Osušite dijelove štrcaljke. Gurnite klip natrag u štrcaljku. Čuvajte je na čistom i sigurnom mjestu, zajedno s lijekom.

Ako uzmete više lijeka VFEND nego što ste trebali
Ako uzmete više suspenzije nego Vam je propisano (ili ako netko drugi uzme Vašu suspenziju), morate odmah zatražiti savjet liječnika ili otići u hitnu službu najbliže bolnice. Ponesite sa sobom bocu VFEND suspenzije. Možete osjetiti neuobičajeno nepodnošenje svjetlosti kao posljedicu uzimanja prevelike količine lijeka VFEND.

Ako ste zaboravili uzeti VFEND
Važno je da VFEND suspenziju uzimate redovito, svakog dana u isto vrijeme. Ako zaboravite uzeti jednu dozu, uzmite sljedeću dozu u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati VFEND
Pokazalo se da se djelotvornost Vašeg lijeka može znatno povećati ako sve doze uzimate redovito i u predviđeno vrijeme. Stoga je, ako Vam liječnik nije rekao da prekinete liječenje, važno da VFEND uzimate na pravilan način, kako je prethodno opisano.

Nastavite uzimati VFEND sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Nemojte prerano prestati s liječenjem jer infekcija možda neće biti izliječena. Bolesnicima s oslabljenim imunološkim sustavom ili onima s teškim infekcijama možda će biti potrebno dulje liječenje kako bi se spriječio povratak infekcije.

Kada liječnik odredi prekid liječenja lijekom VFEND, ne biste trebali imati nikakvih nuspojava.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri**.**

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pojave li se nuspojave, one će u većini slučajeva biti blage i prolazne. Međutim, neke od njih mogu biti ozbiljne te zahtijevati liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave - prestanite uzimati VFEND i odmah se javite liječniku
- osip
- žutica; promjene u krvnim pretragama jetrene funkcije
- pankreatitis (upala gušterače).

Druge nuspojave

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- oštećenje vida (promjene vida koje uključuju zamagljeni vid, izmjene doživljaja boja, neuobičajenu netoleranciju na vizualnu percepciju svjetlosti, sljepoću za boje, poremećaje oka, halo vid, noćnu sljepoću, ljuljajuću sliku, iskrenje pred očima, vizualnu auru, smanjenu oštrinu vida, vizualnu svjetlinu, gubitak dijela uobičajenog vidnog polja, točke pred očima)
- vrućica
- osip
- mučnina, povraćanje, proljev
- glavobolja
- oticanje udova
- bolovi u trbuhu
- otežano disanje
– povišeni jetreni enzimi

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala sinusa, upala desni, zimica, slabost
- smanjen (uključujući i značajno smanjen) broj nekih vrsta crvenih (katkad povezano s imunitetom) i/ili bijelih krvnih stanica (katkad popraćeno temperaturom), niski broj stanica koje se nazivaju trombociti i koje pomažu u zgrušavanju krvi
- nizak šećer u krvi, nizak kalij u krvi, nizak natrij u krvi
- tjeskoba, depresija, smetenost, uznemirenost, nemogućnost spavanja, halucinacije
- napadaji, nevoljno drhtanje ili nekontrolirani pokreti mišića, trnci ili neuobičajena osjetljivost kože, povećana napetost mišića, pospanost, omaglica
- krvarenje u oku
- problemi sa srčanim ritmom uključujući vrlo brze otkucaje srca, vrlo spore otkucaje srca, nesvjestica
- nizak krvni tlak, upala vene (može biti povezana sa stvaranjem krvnog ugruška)
- akutno otežano disanje, bol u prsima, oticanje lica (usne šupljine, usana i oko očiju), nakupljanje tekućine u plućima
- zatvor, probavne tegobe, upala usana
- žutica, upala jetre i oštećenje jetre
- kožni osipi koji mogu dovesti do jakog stvaranja mjehurića i ljuštenja kože karakterizirani ravnim, crvenim područjem kože koje je prekriveno malim izraslinama koje se spajaju, crvenilo kože
- svrbež
- gubitak kose
- bol u leđima
- zatajenje bubrega, krv u mokraći, promjene u testovima funkcije bubrega
- opekline od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu
- rak kože

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- simptomi nalik gripi, nadraženost i upala probavnog trakta, upala probavnog trakta koja uzrokuje proljev povezan uz antibiotike, upala limfnih žila
- upala tankog tkiva kojim je obložena unutarnja stijenka trbuha i koja prekriva trbušne organe
- povećani limfni čvorovi (ponekad bolni), zatajenje koštane srži, povećani broj eozinofila
- smanjena funkcija nadbubrežne žlijezde, smanjena aktivnost štitnjače
- poremećaj moždane funkcije, simptomi slični Parkinsonovoj bolesti, ozljeda živca s posljedičnom utrnulošću, boli, trncima ili žarenjem u šakama ili stopalima
- smetnje ravnoteže ili koordinacije
- oticanje mozga
- dvoslike, ozbiljna stanja oka uključujući: bol i upalu očiju i vjeđa, neuobičajeni očni pokreti, oštećenje očnog živca s posljedičnim oštećenjem vida, oticanje optičkog diska
- smanjen osjet dodira
- poremećen osjet okusa
- poteškoće sa sluhom, zvonjenje u ušima, vrtoglavica
- upala određenih unutarnjih organa – gušterače i dvanaesnika, oticanje i upala jezika
- povećanje jetre, zatajenje jetre, bolest žučnog mjehura, žučni kamenci
- upala zglobova, upala vena ispod kože (što može biti povezano sa stvaranjem krvnog ugruška)
- upala bubrega, bjelančevine u mokraći, oštećenja bubrega
- vrlo brz puls ili preskočeni otkucaji srca, katkad s nasumičnim električnim impulsima
- poremećaj elektrokardiograma (EKG-a)
- povišen kolesterol u krvi, povišena ureja u krvi
- alergijske kožne reakcije (ponekad teške), uključujući kožna stanja opasna po život koja uzrokuju bolne mjehure i rane na koži i sluzokoži, posebice u ustima, upalu kože, koprivnjaču, crvenilo i nadraženost kože, crvenu ili ljubičastu promjenu boje kože koja može biti prouzročena niskim brojem trombocita, ekcem
- reakcija na mjestu infuzije
- alergijska reakcija ili pretjerani imunološki odgovor

- upala tkiva oko kosti

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- prekomjerna aktivnost štitnjače
- propadanje moždane funkcije koje je ozbiljna komplikacije jetrene bolesti
- gubitak većine vlakana vidnog živca, zamagljenje rožnice, neželjeni pokreti oka
- povećana osjetljivost na svjetlost popraćena mjehurićima
- poremećaj u kojem imunološki sustav tijela napada dio perifernog živčanog sustava
- problemi s ritmom ili provođenjem srca (ponekad opasni po život)
- alergijska reakcija opasna po život
- poremećaj u zgrušavanju krvi
- alergijska reakcija kože (katkad ozbiljna), uključujući brzo oticanje (edem) kože, potkožnog tkiva, sluzokože i podsluzokože, svrab ili bolni dijelovi debele, crvene kože sa srebrnastim kožnim ljuskicama, nadraženost kože i sluzokože, kožna stanja opasna po život koja uzrokuju odvajanje velikih površina epidermisa, gornjeg sloja kože, od donjih dijelova kože
- male suhe ljuskaste mrlje na koži, katkad debele sa šiljcima ili "rogovima"

Nuspojave s nepoznatom učestalošću:
- pjege i pigmentirane mrlje

Druge značajne nuspojave čija učestalost nije poznata, ali moraju se odmah prijaviti Vašem liječniku:
- crvene, ljuskaste mrlje ili prstenasta oštećenja na koži koji mogu biti simptomi autoimune bolesti zvane kožni eritemski lupus

S obzirom da je poznato da VFEND utječe na jetru i bubrege, liječnik Vam mora pratiti funkciju jetre i bubrega putem krvnih pretraga. Obavijestite svog liječnika ako imate bolove u trbuhu ili ako se promijeni uobičajeni izgled stolice.

Prijavljen je rak kože u bolesnika koji su liječeni lijekom VFEND kroz duži vremenski period.

Opekline od sunca ili teška kožna reakcija uslijed izlaganja svjetlosti ili suncu nastale su češće u djece. Ako Vi ili Vaše dijete primijetite promjene na koži, liječnik Vas može Vas uputiti dermatologu, koji nakon pregleda može ustanoviti da je važno da Vi ili Vaše dijete redovito dolazite na kontrolu. Povišeni jetreni enzimi zabilježeni su češće kod djece.

Obavijestite liječnika ako bilo koja od navedenih nuspojava potraje ili postane zabrinjavajuća.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati VFEND

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prašak za oralnu suspenziju: prije pripreme čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C (u hladnjaku).
Pripremljena suspenzija:
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne odlagati u hladnjak i ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom spremniku.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren.
Svu neupotrijebljenu suspenziju treba zbrinuti 14 dana nakon pripreme.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što VFEND sadrži
- Djelatna tvar je vorikonazol. Jedna boca sadrži 45 g praška, iz kojeg se nakon pripreme s vodom prema uputama dobiva 70 ml suspenzije. Jedan ml pripremljene suspenzije sadrži 40 mg vorikonazola. (Vidjeti dio 3 "Kako uzimati VFEND").
- Drugi sastojci su: saharoza, koloidni silicijev dioksid, titanijev dioksid, ksantanska guma, natrijev citrat, natrijev benzoat, citratna kiselina; prirodna aroma naranče (pogledajte dio 2, VFEND 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju sadrži saharozu, sol benzoata (natrijev benzoat) i natrij).

Kako VFEND izgleda i sadržaj pakiranja
VFEND je bijeli do gotovo bijeli prašak za oralnu suspenziju, koji nakon pripreme s vodom daje bijelu do gotovo bijelu suspenziju s okusom naranče.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija.

Proizvođač
Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francuska.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België /Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL
Filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)152 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.