

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VORİKANDİN 200 mg I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vorikonazol 200 mg

Yardımcı maddeler:

Sülfobütil eter beta siklodekstrin sodyum.....3200 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

VORİKANDİN infüzyon çözeltisi için tozdur.

30ml'lik şeffaf cam flakonlarda sunulan, 200 mg vorikonazole eşit beyaz liyofilize bir tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VORİKANDİN, geniş spektrumlu, triazol grubuna dahil antifungal bir ajandır ve aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir:

İnvazif aspergillozun tedavisinde,

Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde,

C. krusei ve özofajiyal ve sistemik *Candida* enfeksiyonları (hepatosplenik kandidiyazis, yaygın kandidiyazis, kandidemi) dahil, ciddi *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde.

Scedosporium türleri (*S. apiospermum* ve *S. prolificans*) ve *Fusarium* türlerine bağlı ciddi fungal enfeksiyonların tedavisinde,

Diğer tedavileri tolere edemeyen veya tedaviye direnen, yanıt vermeyen hastalardaki diğer ciddi fungal enfeksiyonların (*Aspergillus* türleri, *C. albicans*, *Albicans* dışı türler [*C. krusei* ve *C. glabrata*], *S. apiospermum*, *S. prolificans* ve *Fusarium* türleri) tedavisinde.

Tedaviye başlanmadan önce hastalığa sebep olan organizmanın izole edilmesi ve belirlenmesi amacıyla mantar kültürü için örnekler sağlanmalı ve diğer ilgili laboratuvar çalışmaları (seroloji, histopatoloji) yapılmalıdır. Kültür ve diğer laboratuvar çalışma sonuçları gelmeden

tedaviye başlanabilir, ancak sonuçlar gelir gelmez antifungal tedavi gerektiği şekilde ayarlanmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

VORİKANDİN I.V.'nin saatte maksimum 3 mg/kg hızla ve 1-3 saat içinde verilmesi önerilir. Bolus enjeksiyon için uygun değildir. I.V. infüzyon için dilüe edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde kullanım

Kararlı duruma yakın olan plazma konsantrasyonlarının birinci günde elde edilebilmesi için, VORİKANDİN tedavisi intravenöz veya oral yoldan verilen özel yükleme doz rejimi ile başlatılmalıdır. Oral biyoyararlanımının yüksek (%96; bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) olması nedeniyle klinik olarak endike olduğunda intravenöz ve oral uygulamalar arasında geçiş yapmak mümkündür.

Önerilen dozlarla ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıdaki tabloda verilmiştir:

	Intravenöz	Oral ^a (tablet ve süspansiyon)	
		40 kg ve üzerindeki hastalarda	40 kg'ın altındaki hastalarda*
<u>Yükleme Doz Rejimi</u> <u>Bütün endikasyonlar için (ilk 24 saat)</u>	Her 12 saatte bir 6mg/kg	Her 12 saatte bir 400 mg (10 ml)	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)
<u>İdame Dozu (ilk 24 saatten sonra)</u>			
Ciddi invazif <i>Candida</i> /Invazif aspergilloz/ <i>Scedosporium</i> ve <i>Fusarium</i> enfeksiyonları/Diğer ciddi mantar enfeksiyonları ^b	Her 12 saatte bir 4mg/kg	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)	Her 12 saatte bir 100 mg (2,5 ml)
Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi	Her 12 saatte bir 3- 4 mg/kg ^c	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)	Her 12 saatte bir 100 mg (2,5 ml)
Özofajiyal <i>Candida</i> enfeksiyonları	Değerlendirilmemiştir.	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)	Her 12 saatte bir 100 mg (2,5 ml)

* 15 yaş ve üstü hastaları da kapsamaktadır.

- a. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda 12 saatte bir verilen 200 mg oral doz, 12 saatte bir verilen 3 mg/kg IV dozu ile benzer bir maruz kalma (EAA_T) sağlamıştır. 12 saatte bir

verilen 300 mg oral doz, 12 saatte bir verilen 4 mg/kg IV dozu ile benzer bir maruz kalma (EAAτ) sağlamıştır. (Bkz. Bölüm 5.2)

- b. Invazif aspergillozun pivotal klinik çalışmasında IV vorikonazol uygulamasının etki süresinin medyan değeri 10 gündür (2-85 gün aralığı). Oral vorikonazol uygulamasının etki süresinin medyan değeri 76 gündür (2-232 gün aralığı) (Bkz. Bölüm 5.1)
- c. Klinik çalışmalarda, kandidemi hastaları birincil tedavi olarak her 12 saatte bir 3 mg/kg alırken diğer derin doku Candida enfeksiyonu olan hastalar kurtarma tedavisi olarak 4 mg/kg almışlardır. Uygun doz enfeksiyonun ciddiyetine ve doğasına göre belirlenmelidir.

Doz ayarlaması

Eğer hasta 12 saat arayla 4 mg/kg dozunu tolere edemiyorlarsa, idame dozu 12 saat arayla 3 mg/kg'a azaltılır.

Eğer hastanın cevabı yetersiz ise, oral uygulama için idame dozu günde iki kez 300 mg'a yükseltilebilir. 40 kg'dan az olan hastalar için oral doz günde iki kez 150 mg'a yükseltilebilir.

Eğer hasta bu kadar yüksek dozda tedaviyi tolere edemiyorsa (örneğin günde 2 kez 300 mg oral gibi) , oral idame dozu 50 mg' lık kademelerle günde iki kez 200 mg' a (40 kg'dan az olan hastalar için günde iki kez 100 mg) düşürülmelidir.

Vorikonazolün idame dozu intravenöz uygulama için 12 saat arayla 5mg/kg'a çıkartıldığı takdirde, vorikonazol ile beraber fenitoin verilebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Fenitoin ile vorikonazol birlikte kullanılacaksa fenitoin seviyelerinin dikkatli takibi gereklidir. Fayda zarar ilişkisi fayda yönünde ağır basmadıkça birlikte kullanılmalarından kaçınılmalıdır.

Vorikonazol efavirenzle birlikte verildiğinde, vorikonazol dozu günde 2 kez 400 mg' a yükseltilmeli, efavirenz dozu ise % 50, örneğin 300 mg' a (günde 1 kez) düşürülmelidir. Vorikonazol ile tedavi kesildiğinde, efavirenzin başlangıç dozuna dönülmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tedavi süresi hastaların klinik ve mikrobiyolojik test cevabına bağlı olarak mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

İntravenöz formülasyon ile tedavi süresi 6 aydan uzun olmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). Vorikonazolle 6 aydan uzun süreli tedavilerde, yarar-risk oranı dikkatli şekilde gözden geçirilmelidir. (Bkz bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri (Dermatolojik Reaksiyonlar) ve bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler (Tedavi süresi)).

Uygulama şekli:

VORİKANDİN'in, intravenöz infüzyon olarak uygulanmasından önce sulandırılması ve seyreltilmesi gereklidir (ayrıca bkz. Bölüm 6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

VORİKANDİN infüzyon çözeltisinin bolus injeksiyon şeklinde uygulanması önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Orta - ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) olan hastalarda intravenöz çözücü ajan, sülfobutil eter beta siklodekstrin sodyum (SBECD) birikim yapar. İntravenöz vorikonazol kullanımı, hastaya olan risk/fayda değerlendirmesini haklı çıkarmadıkça, bu hastalara oral vorikonazol verilmelidir. Bu hastalarda serum kreatinin düzeyleri yakından izlenmelidir ve eğer artış görülürse, oral vorikonazol tedavisine geçilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Vorikonazol hemodiyaliz yoluyla 121 ml/dak'lık klerens ile atılır. 4 saatlik bir hemodiyaliz doz ayarlaması gerektirecek miktarda vorikonazolün uzaklaştırılmasını sağlamaz. Konservatif hesaplamalar baz alınır (1. Dereceden hemodiyaliz ve minimal hepatik eliminasyon olduğu var sayılıyor) 12 saatlik bir hemodiyaliz vorikonazolün yaklaşık %50'sini vücuttan uzaklaştırırken 24 saatlik bir hemodiyaliz % 75'ini uzaklaştırır.

İntravenöz SBECD çözücü ajan 55 ml/dak'lık klerens ile hemodiyaliz edilir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif (Child-Pugh sınıf A) ve orta (Child-Pugh sınıf B) şiddette karaciğer sirozu olan hastalarda, standart vorikonazol yükleme doz rejiminin kullanılması önerilir ancak idame dozu yarı yarıya azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Ciddi (Child-Pugh sınıf C) kronik karaciğer sirozu olan hastalarda vorikonazol çalışılmamıştır.

Karaciğer fonksiyon testleri (aspartat transaminaz [AST], alanin transaminaz [ALT], alkaline fosfatase [ALP] veya toplam bilirubin değerleri anormal (normal karaciğer fonksiyon test değerlerinin en üst limitinin 5 katı) olan hastalarda vorikonazolün güvenliliği ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.

Vorikonazol, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve sarılık gibi karaciğer hasarının klinik belirtileri ile ilişkilidir bu nedenle ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda sadece beklenen yarar potansiyel risklerden fazlaysa kullanılmalıdır. Hasta ilaç toksisitesi açısından dikkatle gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Pediyatrik popülasyon:

2 - < 12 yaş arasındaki çocuklarda ve 12-14 yaş arası (< 50 kg) genç adölesanlarda önerilen idame doz rejimi aşağıdaki gibidir:

Genç adölesanlar vorikonazolü yetişkinlerden ziyade çocuklar ile benzer bir şekilde metabolize edebileceği için bu yaş gurubunda vorikonazol çocuk dozu uygulanmalıdır.

	İntravenöz	Oral
Yükleme dozu (ilk 24 saat)	Her 12 saatte bir 9 mg/kg	Önerilmez.
İdame dozu (ilk 24 saatten sonra)	Günde 2 kere 8 mg/kg	Günde 2 kere 9 mg/kg (maksimum doz günde 2 kere 350 mg)

Not: 2- <12 yaş arası bağışıklık sistemi baskılanmış 112 pediyatrik hastada ve 12- <17 yaş arası bağışıklık sistemi baskılanmış 26 adolesanda yapılan farmakokinetik analiz baz alınmıştır.

Tedavi intravenöz rejim ile başlanmalı ve oral tedavi sadece klinik olarak anlamlı bir düzelme görüldüğü taktirde düşünülmelidir. IV uygulanan 8mg/kg vorikonazolün 9 mg/kg oral doza nazaran yaklaşık 2 kat daha fazla maruziyet yarattığı unutulmamalıdır.

Çocuklar için bu oral doz önerileri vorikonazol'ün oral süspansiyon için toz formunda uygulanması ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Tablet ve oral süspansiyon için toz arasındaki biyoeşdeğerlik çocuk popülasyonunda araştırılmamıştır. Pediyatrik popülasyonda tahmin edilen sınırlı gastro-enterik geçiş zamanı düşünüldüğünde tabletlerin emilimi yetişkinler ile karşılaştırıldığında farklı olabilir. Bu yüzden 2-12 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda oral süspansiyon formunun kullanılması önerilir.

2 yaşın altındaki hastalarda VORİKANDİN'in etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler, 5.1 Farmakodinamik özellikler). Bu nedenle vorikonazolün 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez. Hepatik veya renal yetmezliği olan 2 - <12 yaşındaki pediyatrik hastalarda kullanım çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Diğer tüm adölesanlarda (12-14 yaş arası (≥ 50 kg) ve ağırlık fark etmeksizin 15-17 yaş) yetişkin dozu uygulanır.

Doz ayarlaması

Eğer hastanın cevabı yetersiz ise intravenöz doz 1 mg/kg'lık basamaklar halinde arttırılmalıdır. Eğer hasta tedaviyi tolere edemiyorsa doz 1 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltılmalıdır.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

4.3 Kontrendikasyonlar

Vorikonazole veya VORİKANDİN'in içeriğindeki herhangi bir bileşene aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

2 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.

Vorikonazolün CYP3A4 substratları, terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozyd veya kinidin ile birlikte uygulanması kontrendikedir, çünkü bu ilaçların plazma düzeylerinin yükselmesi QTc'nin uzamasına ve seyrek olarak da *torsades de pointes* oluşumuna neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Vorikonazolün sağlıklı gönüllülerde sirolimus plazma düzeylerini önemli ölçüde yükseltmesi nedeniyle birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Rifampisin, karbamazepin ve fenobarbitalin vorikonazol ile birlikte kullanılması kontrendikedir, çünkü bu ilaçlar vorikonazol ile birlikte kullanıldıklarında, vorikonazolün plazma düzeylerini önemli ölçüde düşürebilirler (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Rifabutinin vorikonazol ile birlikte kullanılması kontrendikedir, çünkü bu ilaç vorikonazol ile birlikte kullanıldığında, vorikonazolün plazma düzeylerini önemli ölçüde düşürebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Yararı zararından fazla olmadığı sürece, rifabutin ile vorikonazolün birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

CYP3A4 substratları olan ergot alkaloidleri (örn; ergotamin, dihidroergotamin) ile birlikte vorikonazol kullanılması kontrendikedir, çünkü bu ilaçların plazma düzeylerinin yükselmesi ergotizme sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

St John's Wort ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Yüksek doz Ritonavir (400 mg/gün ve üzeri) ile vorikonazolün birlikte kullanımı kontrendikedir. Bu dozda kullanılan ritonavir sağlıklı gönüllülerde vorikonazol plazma konsantrasyonunu önemli derecede düşürmektedir. (bkz. bölüm 4.5, düşük doz için bkz bölüm 4.4)

Standart doz vorikonazol ile 400 mg/gün veya daha yüksek efavirenz dozunun birlikte kullanımı kontrendikedir. Bu dozda kullanılan efavirenz sağlıklı gönüllülerde vorikonazol plazma konsantrasyonunu önemli derecede düşürmektedir. (bkz. bölüm 4.5, düşük doz için bkz bölüm 4.4) Ayrıca vorikonazol efavirenz plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde artırır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

Diğer azollere aşırı duyarlılığı olan hastalar için VORİKANDİN reçetelenirken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Tedavi süresi:

İntravenöz formülasyon ile tedavi süresi 6 aydan uzun olmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

Kardiyovasküler istenmeyen etkiler

Vorikonazol QT aralığının uzamasıyla ilişkilendirilmiştir. Klinik geliştirme ve pazarlama sonrası gözlem çalışmalarında, vorikonazol kullanan hastalarda, nadir olarak *torsades de pointes* vakaları görülmüştür. Bunlar kardiyotoksik kemoterapi, kardiyomiyopati, hipokalemi ve duruma katkıda bulunabilecek eş zamanlı ilaç kullanma öyküsü gibi çoklu karmaşık risk faktörlerine sahip ciddi vakalardır.

Vorikonazol aşağıdaki gibi potansiyel proaritmik koşulları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

- Konjenital veya konjenital olmayan QT aralığının uzaması
- Kardiyomiyopati, özellikle kalp yetmezliği olduğunda
- Sinüs bradikardisi
- Mevcut semptomatik aritmi
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile birlikte kullanım. Gerekli durumlarda, vorikonazol tedavisi öncesi ve sırasında hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları, gerekli ise tedavinin başlatılmasından önce ve vorikonazol tedavisi esnasında izlenmelidir ve düzeltilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Günlük dozun 4 katına kadar uygulanan tek doz vorikonazolün, sağlıklı gönüllülerde QT aralığına olan etkisine bakılan bir çalışma yapılmıştır. Hastalardan hiçbirinde klinik olarak anlamlı olan eşik değer olan 500 msn'yi geçen bir aralık saptanmamıştır. (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

Vorikonazolün intravenöz olarak uygulanması esnasında çoğunlukla yüz kızarması ve bulantı gözlenmiştir. Semptomların şiddetine bağlı olarak, tedavinin durdurulması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Karaciğer toksisitesi

Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisi sırasında ciddi karaciğer toksisitesine dair vakalar (klinik hepatit, kolestaz ve ölümlerle sonuçlanabilecek fulminan karaciğer yetmezliği) görülmüştür. Hepatik reaksiyonların tekrarı öncelikle altta yatan ciddi bir medikal durumu (çoğunlukla hematolojik malignite) olan hastalarda ortaya çıktığı not edilmiştir. Teşhis edilebilir diğer risk faktörleri olmayan hastalar arasında hepatit ve sarılık dahil geçici karaciğer reaksiyonları oluşmuştur. Karaciğer disfonksiyonu tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

VORİKANDİN kullanan hastalar hepatik toksisite açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. VORİKANDİN ile tedavinin başında, özellikle ilk ay en az haftada bir hepatik fonksiyonlar (özellikle AST ve ALT) değerlendirilmelidir. Tedavi mümkün olduğunca kısa olmalıdır ancak tedavinin getireceği yarar potansiyel zarardan fazla olduğunda tedaviye devam edilmelidir. Bu tür durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bir değişiklik olmaz ise aylık olarak izlenebilir.

Karaciğer fonksiyon testleri belirgin bir şekilde yükselmiş ise tedavinin medikal olarak risk-yarar açısından değerlendirmesi tedaviye devam edilmesini desteklemiyorsa VORİKANDİN tedavisi durdurulmalıdır.

Karaciğer fonksiyonları hem çocuklar hem de erişkinlerde izlenmelidir.

Ciddi dermatolojik reaksiyonlar

- Fototoksisite

Ayrıca VORİKANDİN, çillenme, lentigo, aktinik keratoz ve psödoporfiri de dahil olmak üzere fototoksisite ile ilişkilendirilmiştir. VORİKANDİN tedavisi sırasında çocuklar da dahil olmak üzere hastaların tümünün doğrudan güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınmaları ve uygun olduğunda koruyucu güneş kremi/losyonu veya güneşten koruyucu giysi kullanmaları önerilir.

- Skuamoz hücreli karsinom (SHK):

Fototoksisite reaksiyonları göstermiş bazı hastalar dahil olmak üzere hastalarda deride skuamoz hücreli karsinom (SHK) bildirilmiştir. Fototoksik reaksiyonların ortaya çıkması halinde VORİKANDİN ile tedavinin kesilmesi multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve hasta dermatoloğa yönlendirilmelidir. VORİKANDİN tedavisinin sonlandırılması ve alternatif bir antifungal ajan kullanılması düşünülmelidir. Fototoksisite ile ilişkili lezyonlar oluşmasına rağmen VORİKANDİN tedavisi devam ettiriliyorsa erken teşhisi mümkün kılmak ve premalignant lezyonları yönetebilmek için dermatolojik değerlendirme sistemik ve düzenli olarak yapılmalıdır. Eğer bir hastada skuamoz hücreli karsinom veya premalignant deri lezyonları oluşursa, VORİKANDİN tedavisi sonlandırılmalıdır (Bkz. Aşağıda yer alan “Uzun süreli kullanım” kısmı).

- Eksfoliyatif dermatit reaksiyonlar

Hastalarda, VORİKANDİN tedavisi sırasında, Stevens-Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonları gelişmiştir. Eğer hastalarda döküntü gelişirse, hasta yakından izlenmelidir, lezyonlar ilerlerse VORİKANDİN kesilmelidir.

Uzun süreli kullanım:

180 günden (6 ay) daha uzun süreli kullanım (tedavi veya profilaksi) risk yarar dengesi bakımından dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Hekim, VORİKANDİN tedavisine kısıtlama gerekip gerekmediğini göz önünde bulundurmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1– Tedavi

süresi). VORİKANDİN tedavisinin uzun dönem kullanılması ile ilgili olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Uzun süreli VORİKANDİN tedavisi ile ilişkili skuamöz hücreli karsinom (SHK) raporlanmıştır.

Organ nakli olan hastalarda yükselmiş florür ve alkalın fosfataz seviyeleri ile birlikte enfeksiyonun sebep olmadığı periostit rapor edilmiştir. Eğer hastada iskelet sistemi ile ilgili bir ağrı ve periostiti destekleyen radyolojik bulgular mevcut ise multidisipliner değerlendirme sonrası vorikonazol tedavisi durdurulmalıdır.

Görme ile ilgili istenmeyen etkiler

Bulanık görme, optik nörit ve papilla ödemin dahil olduğu uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Böbrekle ilgili istenmeyen etkiler

Vorikonazol tedavisi gören ağır hastalarda, akut böbrek yetmezliği görülmüştür. Vorikonazol tedavisi gören hastalar muhtemelen buna ilişkin nefrotoksik ilaçlar da kullanılmaktadırlar, buna bağlı olarak böbrek işlevlerinde azalma ile sonuçlanan klinik tablolar oluşma ihtimali bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

İntravenöz VORİKANDİN'in içeriğinde bulunan bir yardımcı madde olan siklodekstrin başlıca böbreklerden atıldığı için, serum kreatinin düzeyi ≥ 220 mikromol/L (2,5mg/dL) olan hastalara oral tedavi önerilir.

Eğer oral tedavi mümkün değilse ve yarar riskten fazlaysa, intravenöz VORİKANDİN uygulanmasına karar verilebilir.

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi

Hastalar anormal böbrek fonksiyonlarının ortaya çıkması açısından takip edilmelidir. Bu kontroller özellikle serum kreatinin gibi laboratuvar değerlendirmesini içermelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Pankreatik fonksiyonların takibi

Akut pankreatit riski bulunan hastaların özellikle çocukların (örn. yakın zamanda kemoterapi tedavisi uygulanmış hastaların, hematopoetik kök hücre nakli [HSCT] yapılmış hastaların), VORİKANDİN tedavisi boyunca pankreatit gelişimi takip edilmelidir. Bu klinik durumda, serum amilaz veya lipazın izlenmesi düşünülmelidir.

Bkz.

İskelet sistemi ile ilgili yan etkiler

Organ nakli olan hastalarda yükselmiş florür ve alkalın fosfotaz seviyeleri ile birlikte enfeksiyonun sebep olmadığı periostit rapor edilmiştir. Eğer hastada iskelet sistemi ile ilgili bir

ağrı ve periostiti destekleyen radyolojik bulgular mevcut ise multidisipliner değerlendirme sonrası vorikonazol tedavisi durdurulmalıdır.

Pediyatrik kullanım

İki yaşın altındaki pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.1 Farmakodinamik özellikler). Vorikonazol iki yaşındaki ve daha büyük pediyatrik hastalarda endikedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme pediyatrik hastalarda daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Çocuklarda ve yetişkinlerde karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Oral biyoyararlanım, 2-<12 yaş arası çocuklarda malabsorpsiyon ve düşük vücut ağırlığı sebebiyle sınırlı olabilir. Bu durumda intravenöz vorikonazol önerilmektedir.

Ciddi dermatolojik reaksiyonlar (SHK dahil)

Pediyatrik popülasyonda fototoksisite reaksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksektir. SHK'ya uzanan bir yayılma söz konusu olabileceğinden, bu hasta grubu için daha sıkı ölçümler gereklidir. Çocuklarda lentijin veya çillenme gibi erken yaşlanma belirtilerinde, tedavi sonlandırıldıktan sonra bile güneşten korunma ve dermatolojik izleme önerilmektedir.

Fenitoin (CYP2C9 substratı ve potent CYP450 indükleyici)

Fenitoin vorikonazolla birlikte verildiğinde fenitoin düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Beklenen yarar riskten fazla değilse, vorikonazol ve fenitoin birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Efavirenz (CYP450 indükleyici; CYP3A4 inhibitörü ve substratı)

Vorikonazol efavirenzle birlikte verildiğinde, vorikonazol dozu günde 2 kez 400 mg' a yükseltilmeli, efavirenz dozu ise 300 mg' a (günde 1 kez) düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; efavirenz ve vorikonazolün standart dozları için bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Rifabutin (potent CYP450 indükleyici)

Rifabutin vorikonazolla birlikte verildiğinde tam kan sayımı ve rifabutine bağlı advers olayların (örn. üveit) dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Beklenen yarar riskten fazla değilse, vorikonazol ve rifabutin birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Ritonavir (potent CYP450 indükleyici, CYP3A4 inhibitörü ve substratı)

Vorikonazol ve düşük doz ritonavirin (günde 2 kez 100 mg) birlikte kullanımından, hasta için yarar/risk oranı, vorikonazol kullanımı lehine olmadıkça kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, yüksek dozlar için bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Everolimus (CYP3A4 substratı, P-gp substratı)

Vorikonazolün everolimus ile birlikte kullanılması önerilmez. Çünkü vorikonazolün everolimusun konsantrasyonunu arttırması beklenir. Bu konu ile ilgili olarak doz önerisinde bulunmak için eldeki veriler yetersizdir. (bkz bölüm 4.5)

Metadon (CYP3A4 substratı)

Vorikonazol ile metadonun birlikte kullanılması ile metadon seviyesi artar bu yüzden QT uzaması dahil olmak üzere metadon ile ilişkili toksik durumların ve yan etkilerin vorikonazol ile birlikte kullanılması durumunda sıklıkla izlenmesi önerilmektedir. Metadon dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kısa etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı)

Vorikonazolle birlikte verildiklerinde, alfentanil, fentanil ve yapısı alfentanile benzeyen ve CYP3A4 ile metabolize edilen kısa etkili diğer opiyatların (örn.sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Alfentanil vorikonazol ile beraber kullanıldığında, alfentanilin yarı ömrünün 4 kat kadar uzamasından ve bağımsız yapılan bir çalışmaya göre vorikonazolün fentanil ile birlikte kullanılmasının fentanilin ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerinde artmaya sebep olduğundan dolayı, opiyatlarla ilişkili istenmeyen etkilerin (hastanın solunumunun daha uzun süre takip edilmesi de dahil) sık aralıklarla izlenmesi gerekebilir.

Uzun etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı)

Vorikonazol ile birlikte uygulandığında oksidon ve CYP3A4 ile metabolize olan diğer uzun etkili opiyatların (örneğin hidrokodon) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Opiyatlarla ilişkili istenmeyen etkilerin sık aralıklarla izlenmesi gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Flukonazol (CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü)

Sağlıklı kişilerde oral vorikonazolün oral flukonazol ile birlikte uygulanması, vorikonazol C_{maks} ve EAA 'sında anlamlı bir artışa neden olmuştur. Vorikonazol ve flukonazolün bu etkiyi ortadan kaldıracak olan azaltılmış dozu ve/veya sıklığı henüz saptanmamıştır. Flukonazolün ardından ardışık olarak kullanıldığı takdirde, vorikonazol ile ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi önerilir. (bkz bölüm 4.5)

Bu tıbbi ürün her flakonda 217,6 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vorikonazol, sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve bunların aktivitesini inhibe eder. Bu izoenzimlerin inhibitörleri ya da indükleyicileri vorikonazol plazma konsantrasyonlarını sırasıyla yükseltebilir ya da düşürebilir;

ayrıca vorikonazolün CYP450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen maddelerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme potansiyeli de vardır.

Başka şekilde belirtilmediği takdirde, ilaç etkileşim çalışmaları sağlıklı erişkin erkek gönüllülerde, kararlı duruma kadar günde iki kez (BID) 200 mg oral vorikonazol ile çoklu doz uygulaması ile gerçekleştirilmiştir. Bu bulgular diğer popülasyonlar ve uygulama yolları ile bağlantılıdır.

Vorikonazol, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla eşzamanlı alan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Vorikonazolün CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilen maddelerin (bazı antihistaminikler, kinidin, sisaprid, pimozid) plazma konsantrasyonlarını yükseltme potansiyelinin de olduğu durumlarda, vorikonazolün bu maddelerle birlikte kullanılması kontrendikedir (aşağıdaki kısma ve Bölüm 4.3'e bakınız).

Etkileşim tablosu

Vorikonazol ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmiştir (günde bir kez “QD” ile, günde iki kez “BID” ile, günde üç kez uygulama “TID” ile, ‘belirlenmemiş’ ise “ND” ile gösterilmiştir). Her bir farmakokinetik parametre için gösterilen okun yönü, geometrik ortalama oranın %90 güven aralığının %80-125 aralığının içinde ($\leftrightarrow$), altında ($\downarrow$) ya da üstünde ($\uparrow$) olmasına dayanmaktadır. Yıldız işareti (*), iki yönlü bir etkileşimi gösterir. EAA_T , EAA_L ve $EAA_{0-\infty}$, sırasıyla bir doz uygulama zaman aralığı boyunca, sıfır zaman noktasından saptanabilir bir ölçümün elde edildiği zamana kadar ve sıfır zaman noktasından sonsuzluğa kadar eğri altındaki alanı temsil etmektedir.

Tablodaki etkileşimler şu sırayla sunulmuştur: kontrendikasyonlar, doz ayarlaması ve dikkatli klinik ve/veya biyolojik izleme gerektirenler ve son olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşimi olmayan, ancak bu terapötik alanda klinik açıdan ilgi konusu olabilecek olanlar.

Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Astemizol, sisaprid, pimozid, kinidin ve terfenadin <i>[CYP3A4 substratları]</i>	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)
Karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlar (örn. fenobarbital, mefobarbital) <i>[güçlü CYP450 indükleyicileri]</i>	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak karbamazepin ve uzun etkili barbitüratların vorikonazol plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde düşürme olasılığı vardır.	Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)
Efavirenz (non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü)		

<i>[CYP450 indükleyicisi; CYP3A4 inhibitörü ve substratı]</i> Vorikonazol 200 mg BID* ile uygulanan Efavirenz 400 mg Günde 1 kez Efavirenz 300 mg QD, vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama*	Efavirenz C_{max} ↑ %38 Efavirenz EAAτ ↑ %44 Vorikonazol C_{maks} ↓ %61 Vorikonazol EAAτ ↓ %77 Efavirenz 600 mg QD'ye kıyasla, Efavirenz C_{maks} ↔ Efavirenz EAAτ ↑ %17 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %23 Vorikonazol EAAτ ↓ %7	Vorikonazolün standart dozları ve 400 mg QD veya daha yüksek efavirenz ile kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Vorikonazolün idame dozu 400 mg BID'e çıkarılır ve efavirenz dozu 300 mg QD'ye düşürülürse vorikonazol efavirenz ile birlikte uygulanabilir. Vorikonazol tedavisi durdurulduktan sonra efavirenzin başlangıç dozuna geri dönülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).
Ergot alkaloidleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin) <i>[CYP3A4 substratları]</i>	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün ergot alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve ergotizme yol açma olasılığı vardır.	Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)

Tıbbi ürün <i>[Etkileşim Mekanizması]</i>	Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Rifabutin <i>[güçlü CYP450 indükleyicisi]</i> 300 mg QD 300 mg QD (vorikonazol 350 mg BID ile birlikte uygulama)* 300 mg QD (vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama)*	Vorikonazol C_{maks} ↓ %69 Vorikonazol EAAτ ↓ %78 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↓ % 4 Vorikonazol EAAτ ↓ %32 Rifabutin C_{maks} ↑ %195 Rifabutin EAAτ ↑ %331 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %104 Vorikonazol EAAτ ↑ %87	Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3) Beklenen yarar riskten fazla olduğu durumlar dışında vorikonazol ve rifabutin birlikte kullanılmamalıdır. Vorikonazolün idame dozu intravenöz BID olarak 5 mg/kg'a veya oral BID (40 kg altı hastalarda 100 mg'dan 200 mg oral BID'e) olarak 200 mg'dan 350 mg'a arttırılabilir. Vorikonazol ve rifabutinin

		beraber kullanılacağı durumlarda tam kan sayımı ve rifabutin ile ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin (örn. uveit) dikkatlice izlenmesi önerilir.
Rifampisin (600 mg QD) [güçlü CYP450 indükleyicisi]	Vorikonazol C _{maks} ↓ %93 Vorikonazol EAA _τ ↓ %96	Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)
Ritonavir (proteaz inhibitörü) [güçlü CYP450 indükleyicisi; CYP3A4 inhibitörü ve substratı] Yüksek doz (400 mg BID) Düşük doz (100 mg BID)*	Ritonavir C _{maks} ve EAA _τ ↔ Vorikonazol C _{maks} ↓ %66 Vorikonazol EAA _τ ↓ %82 Ritonavir C _{maks} ↓ %25 Ritonavir EAA _τ ↓ %13 Vorikonazol C _{maks} ↓ %24 Vorikonazol EAA _τ ↓ %39	Vorikonazol ve yüksek dozlarda ritonavirin (400 mg ve üstü BID) birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Hasta için yarar/risk değerlendirmesi vorikonazol kullanımı için gerekçe sağlamadığı takdirde vorikonazol ve düşük dozda ritonavirin (100 mg BID) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.
Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik değişiklikleri (%) ortalama	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
St John's Wort [CYP450 indükleyicisi; P-gp indükleyicisi] 300 mg TID (tek doz vorikonazol 400 mg ile birlikte uygulama)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Vorikonazol EAA _{0-∞} ↓ %59	Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)
Everolimus [CYP3A4 substratı, P-gP substratı]	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün everolimus plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde yükseltme olasılığı vardır.	Vorikonazol ve everolimusun birlikte uygulanması tavsiye edilmez, çünkü vorikonazolün everolimus konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde yükseltmesi beklenir (bkz. Bölüm 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) [CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü]	Vorikonazol C _{maks} ↑ %57 Vorikonazol EAA _τ ↑ %79 Flukonazol C _{maks} ND	Bu etkiyi yok edecek azaltılmış vorikonazol ve flukonazol dozu ve/veya

	Flukonazol EAA τ ND	sıklığı belirlenmemiştir. Vorikonazol flukonazolden sonra ardışık şekilde kullanılıyorsa vorikonazol ile ilişkili advers olaylar açısından izleme yapılması tavsiye edilir.
Fenitoin [CYP2C9 substratı ve güçlü CYP450 indükleyicisi] 300 mg QD 300 mg QD (vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama)*	Vorikonazol C_{maks} ↓ %49 Vorikonazol EAAτ ↓ %69 Fenitoin C_{maks} ↑ %67 Fenitoin EAAτ ↑ %81 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %34 Vorikonazol EAAτ ↑ %39	Yarar riske göre ağır basmıyorsa vorikonazol ve fenitoinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Fenitoin plazma düzeylerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Vorikonazolün idame dozu 5 mg/kg IV BID'e ya da 200 mg'dan 400 mg oral BID'e, (vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalarda 100 mg'dan 200 mg oral BID'e) çıkarılırsa fenitoin vorikonazol ile birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik Ortalama Değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Antikoagülanlar Varfarin (30 mg tek doz, 300 mg BID vorikonazol ile birlikte uygulama) [CYP2C9 substratı] Diğer oral kumarinler (örn. fenprokumon, asenokumarol) [CYP2C9 ve CYP3A4 substratları]	Protrombin zamanındaki maksimum artış yaklaşık 2 kat olmuştur. Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazol kumarinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir; bu da protrombin zamanında artışa neden olabilir.	Protrombin zamanının ya da diğer uygun antikoagülasyon testlerinin yakından izlenmesi tavsiye edilir. Antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Benzodiazepinler (örn. midazolam, triazolam, alprazolam) [CYP3A4 substratları]	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen benzodiazepinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve sedatif etkide uzamaya yol açma olasılığı vardır.	Benzodiazepinlerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
İmmünosupresanlar [CYP3A4 substratları] Sirolimus (2 mg tek doz) Siklosporin (Kronik siklosporin tedavisi uygulanan stabil renal transplant alıcılarında)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Sirolimus C_{maks} ↑ 6.6 kat Sirolimus $EAA_{0-\infty}$ ↑ 11 kat Siklosporin C_{maks} ↑ %13 Siklosporin EAA_{τ} ↑ %70	Vorikonazol ve sirolimusun birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Siklosporin kullanmakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken siklosporin dozunun yarıya indirilmesi ve siklosporin düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Siklosporin düzeylerinde yükselme nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Vorikonazol tedavisi <u>kesildikten sonra siklosporin düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.</u>
Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Takrolimus (0.1 mg/kg tek doz)	Takrolimus C_{maks} ↑ %117 Takrolimus EAA_{τ} ↑ %221	Takrolimus kullanmakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken takrolimus dozunun orijinal dozunun üçte birine düşürülmesi ve takrolimus düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Takrolimus düzeylerinde yükselme nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Vorikonazol tedavisi

		<u>kesildikten sonra takrolimus düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.</u>
Uzun Etkili Opiyatlar [CYP3A4 substratları] Oksikodon (10 mg tek doz)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Oksikodon C _{maks} ↑ 1,7 kat Oksikodon EAA _{0-∞} ↑ 3,6 kat	Oksikodonun ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer uzun etkili opioidlerin (örn. hidroksikodon) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Opiyat ile ilişkili advers olaylar açısından sıklıkla izleme yapılması gerekebilir.
Metadon (32-100 mg QD) [CYP3A4 substratı]	R-metadon (aktif) C _{maks} ↑ %31 R- metadon (aktif) EAA _τ ↑ %47 S-metadon C _{maks} ↑ %65 S-metadon EAA _τ ↑ %103	Metadon ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından (QT uzaması dahil) sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. Metadon dozunun azaltılması gerekebilir.
Steroid Dışı Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ'ler) [CYP2C9 substratları] İbuprofen (400 mg tek doz) Diklofenak (50 mg tek doz)	S-İbuprofen C _{maks} ↑ %20 İbuprofen EAA _{0-∞} ↑ %100 Diklofenak C _{maks} ↑ %114 Diklofenak EAA _{0-∞} ↑ %78	NSAİİ'ler ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. NSAİİ'lerin dozunun azaltılması gerekebilir.

Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19 inhibitörü; CYP2C19 ve CYP3A4 substratı]	Omeprazol C _{maks} ↑ %116 Omeprazol EAA _τ ↑ %280 Vorikonazol C _{maks} ↑ %15 Vorikonazol EAA _τ ↑ %41 Vorikonazol, CYP2C19 substratları olan diğer proton pompası inhibitörlerini de inhibe edebilir ve bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir.	Vorikonazolde doz ayarlaması tavsiye edilmez. 40 mg ya da daha yüksek dozlarda omeprazol almakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken omeprazol dozunun yarıya indirilmesi tavsiye edilir.

Oral Kontraseptifler* [CYP3A4 substratı; CYP2C19 inhibitörü] Noretisteron/etinilöstradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Etinilöstradiol C_{maks} ↑ %36 Etinilöstradiol EAA τ ↑ %61 Noretisteron C_{maks} ↑ %15 Noretisteron EAA τ ↑ %53 Vorikonazol C_{maks} ↑ %14 Vorikonazol EAA τ ↑ %46	Oral kontraseptifler ile ve ayrıca vorikonazol ile ilgili advers olaylar açısından izleme yapılması tavsiye edilir.
Kısa Etkili Opiyatlar [CYP3A4 substratları] Alfentanil (20 µg/kg tek doz, eşzamanlı nalokson ile birlikte) Fentanil (5 µg/kg tek doz)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Alfentanil EAA $_{0-\infty}$ ↑ 6 kat Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Fentanil EAA $_{0-\infty}$ ↑ 1.34 kat	Alfentanil, fentanil ve yapısal olarak alfentanile benzeyen ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer kısa etkili opioidlerin (örn. sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Solunum depresyonu ve opioid ile ilişkili diğer advers olaylar açısından uzun süreli ve sık olarak izleme yapılması tavsiye edilir.
Statinler (örn. lovastatin) [CYP3A4 substratları]	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve rabdomiyolize neden olma olasılığı vardır.	Statinlerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Sülfonilüreler (örn. tolbutamid, glipizid, gliburid) [CYP2C9 substratları]	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün sülfonilürelerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve hipoglisemiye neden olma olasılığı vardır.	Kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Sülfonilürelerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Vinka Alkaloidleri (örn. vinkristin ve vinblastin) [CYP3A4 substratları]	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün vinka alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve nörotoksisiteye yol açma olasılığı vardır.	Vinka alkaloidlerinin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Diğer HIV Proteaz İnhibitörleri (örn. sakonavir, amprenavir ve nelfinavir)* [CYP3A4 substratları ve inhibitörleri]	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır. İn vitro çalışmalar, vorikonazolün HIV proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını inhibe	Tüm ilaç toksisitesi olayları ve/veya etkisizlik açısından dikkatle izleme yapılmalıdır ve doz ayarlaması gerekebilir.

	edebileceğini, ayrıca vorikonazolün metabolizmasının HIV proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebileceğini göstermektedir.	
Diğer non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NNRTI'ler) (örn. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4 substratları, inhibitörleri ya da CYP450 indükleyicileri]	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır. İn vitro çalışmalar, vorikonazolün metabolizmasının NNRTI'ler tarafından inhibe edilebileceğini ve vorikonazolün NNRTI'lerin metabolizmasını inhibe edebileceğini göstermektedir. Efavirenzin vorikonazol üzerindeki etkisi hakkındaki bulgular, vorikonazolün metabolizmasının bir NNRTI tarafından indüklenebileceğini düşündürmektedir.	Tüm ilaç toksisitesi olayları ve/veya etkisizlik açısından dikkatle izleme yapılmalıdır ve doz ayarlaması gerekebilir.
Simetidin (400 mg BID) [spesifik olmayan CYP450 inhibitörüdür ve mide pH derecesini artırır]	Vorikonazol C_{maks} ↑ %18 Vorikonazol $EAA\tau$ ↑ %23	Doz ayarlaması yok
Digoksin (0,25 mg QD) [P-gp substratı]	Digoksin C_{maks} ↔ Digoksin $EAA\tau$ ↔	Doz ayarlaması yok
İndinavir (800 mg TID) [CYP3A4 inhibitörü ve substratı]	İndinavir C_{maks} ↔ İndinavir $EAA\tau$ ↔ Vorikonazol C_{maks} ↔ Vorikonazol $EAA\tau$ ↔	Doz ayarlaması yok

Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik Ortalama Değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Makrolid antibiyotikleri		
Eritromisin (1 g BID) [CYP3A4 inhibitörü]	Vorikonazol C_{maks} ve $EAA\tau$ ↔	Doz ayarlaması yok
Azitromisin (500 mg QD)	Vorikonazol C_{maks} ve $EAA\tau$ ↔ Vorikonazolün eritromisin ya da azitromisin üzerindeki etkisi bilinmemektedir.	

Mikofenolik asit (1 g tek doz) [UDP-glukuronil transferaz substratı]	Mikofenolik asit C_{maks} ↔ Mikofenolik asit EAA τ ↔	Doz ayarlaması yok
Prednizolon (60 mg tek doz) [CYP3A4 substratı]	Prednizolon C_{maks} ↑ %11 Prednizolon EAA $_{0-\infty}$ ↑ %34	Doz ayarlaması yok
Ranitidin (150 mg BID) [mide pH derecesini artırır]	Vorikonazol C_{maks} ve EAA τ ↔	Doz ayarlaması yok

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi boyunca etkili doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi:

Vorikonazolün gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. VORİKANDİN gerekli olmadıkça (anneye olan yararı fetüse olan potansiyel riskten belirgin olarak fazla değilse) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Vorikonazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. VORİKANDİN tedavisinin başlangıcında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yapılan hayvan çalışmalarında dişi ve erkek sıçanlarda fertilitede bozulma görülmemiştir. (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VORİKANDİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi olabilir.

Vorikonazol, geçici ve geri dönüşümlü bulanık görüş, görme duyusunda değişme/artma ve/veya fotofobi dahil görme değişikliklerine sebep olabilir. Bu semptomların oluşma olasılığına karşı hastalar, araba veya makine kullanımından uzak durmalıdır.

Hastalara vorikonazol kullanırken özellikle gece araç kullanmamaları önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Vorikonazolün güvenliliği, 2000'den fazla yetişkin hastadan (terapötik çalışmalardan 1603 hasta dahil olmak üzere ve ek olarak profilaksi çalışmalarından 270 yetişkin hastadan elde edilen güvenlik verilerinin bütününe dayanmaktadır. Bu, hematolojik kanserli hastaları,

özofajiyal kandidiyazisi ve tedaviye dirençli mantar enfeksiyonları olan HIV enfeksiyonlu hastaları, kandidemisi veya aspergillozu olan non-nötropenik hastaları ve sağlıklı gönüllüleri içeren heterojen bir topluluğu yansıtmaktadır.

En sık rapor edilen yan etkiler, görme bozukluğu, ateş, döküntü, kusma, bulantı, diyare, baş ağrısı, periferik ödem ve karın ağrısı olmuştur.

İstenmeyen etkilerin ciddiyeti genelde hafif ve orta şiddette olmuştur. Güvenlilik verileri analiz edildiğinde yaş, ırk veya cinsiyet açısından klinik olarak önemli farklılıklar görülmemiştir.

Aşağıdaki tabloda, çalışmaların çoğu açık etiketli olduğu için, tüm sebeplere bağlı yan etkiler ve bu yan etkilerin terapötik (1603) ve profilaksi (270) çalışmalarından toplanmış 1873 yetişkin hastadaki sıklık kategorileri, sistem organ sınıfı açısından listelenmiştir.

Sıklık kategorileri şu şekilde belirtilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); Çok seyrek ($< 1/10000$) ve Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre gösterilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Sinüzit
Yaygın olmayan : Psödomembranöz kolit

İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Bilinmiyor : Skuamöz hücreli karsinom (SHK)*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Agranülositoz¹, pansitopeni, trombositopeni², lökopeni, anemi
Yaygın olmayan : Kemik iliği yetmezliği, lenfadenopati, eozinofili
Seyrek : Disemine intravasküler koagülasyon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık
Seyrek : Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan : Adrenal korteks yetmezliği, hipotiroidizm
Seyrek : Hipertiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : Periferik ödem
Yaygın : Hipoglisemi, hipokalemi, hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Depresyon, halüsinasyon, anksiyete, uykusuzluk, ajitasyon, konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı
Yaygın : Konvülziyon, senkop, titreme, hipertoni³, parestezi, somnolans, baş dönmesini içeren sersemlik hali
Yaygın olmayan :Beyin ödemi, ensefalopati⁴, ekstrapiramidal sendrom⁵, periferik nöropati, ataksi, hipoestezi, tat almada bozukluk
Seyrek : Hepatik ensefalopati, Guillain Barre Sendromu, nistagmus

Göz hastalıkları

Çok yaygın : Görmede bozukluk⁶
Yaygın : Retinal kanama
Yaygın olmayan : Optik sinir bozuklukları⁷, papilla ödemi⁸, okülogirasyon kriz, diplopi, siklerit, blefarit
Seyrek : Optik atrofi, korneada opaklaşma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Hipoakuzi, vertigo, tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Aritmi, supraventriküler taşikardi, bradikardi
Yaygın olmayan : Ventriküler fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT uzaması, supraventriküler taşikardi
Seyrek : Torsades de pointes, atrioventriküler (A-V) tam blok, yan dal bloğu, nodalritim

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipotansiyon, flebit
Yaygın olmayan : Tromboflebit, lenfanjit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın : Solunum zorluğu⁹
Yaygın : Akut solunum zorluğu sendromu, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare, kusma, abdominal ağrı, bulantı

Yaygın	: Dudak iltihabı, dispepsi, kabızlık, diş eti iltihabı
Yaygın olmayan	: Peritonit, pankreatit, dilde ödem, duodenit, gastroenterit, dil iltihabı

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın	: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik
Yaygın	: Sarılık, kolestatik sarılık, hepatit ¹⁰
Yaygın olmayan	: Karaciğer yetmezliği, hepatomegali, kolesistit, kolelitiyazis

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın	: Döküntü
Yaygın	: Eksfoliyatif dermatit, alopesi, makülo-papüler döküntü, prurit, eritem
Yaygın olmayan	: Stevens Johnson sendromu, fototoksikite, purpura, ürtiker, alerjik dermatit, papüler döküntü, maküler döküntü, egzema
Seyrek	: Toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) ⁸ , anjiyoödem, aktinik keratoz*, psödoporfiri, eritema multiforme, psöriazis, ilaç döküntüsü
Bilinmiyor	: Kutanöz lupus eritematozus*, çillenme*, lentigo*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın	: Sırt ağrısı
Yaygın olmayan	: Artrit
Bilinmiyor	: Periostit*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın	: Akut böbrek yetmezliği, hematüri
Yaygın olmayan	: Böbrek tübüler nekrozu, proteinüri, nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın	: Pireksi
Yaygın	: Göğüs ağrısı, yüz ödemi ¹¹ , asteni, ürperme
Yaygın olmayan	: İnfüzyon yeri reaksiyonları, grip benzeri hastalık

Laboratuvar bulguları

Yaygın	: Kan kreatinin düzeyinin artışı
Yaygın olmayan	: Kandaki üre miktarında artış, kandaki kolesterol miktarında artış

* Bu yan etkiler pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir.

1. Febril nötropeni ve nötropeni dahil
2. İmmün trombositopenik purpura dahil

3. Nukal rijidite ve tetani dahil
4. Hipoksik iskemik ensefalopati ve metabolik ensefalopati dahil
5. Akatizi ve parkinsonizm dahil
6. Bölüm 4.8'deki "Görme Bozuklukları" paragrafına bakınız
7. Pazarlama sonrası deneyimlerde uzamış optik nörit bildirilmiştir. Bkz. Bölüm 4.4.
8. Bkz. Bölüm 4.4
9. Dispne ve efor dispnesi dahil
10. İlaç sonucu karaciğer zedelenmesi, toksik hepatit, hepatoselüler zedelenme ve hepatotoksisite dahil
11. Periorbital ödem, dudak ödemi ve ağız ödemi dahil

Seçilen yan etkilerin tanımı

Görme bozuklukları

Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisine bağlı görme yetersizlikleri (bulanık görme, fotofobi, kloropsi, kromatopsi, renk körlüğü, siyanopsi, göz bozukluğu, ışık etrafında hale görmek, gece körlüğü, dalgalı görme, fotopsi, kıvılcımlı skotom, görme keskinliğinde azalma, görsel parlaklık, görsel alan hasarı, gözde uçuşan cisimler ve sarı görme dahil) çok yaygındır. Görme yetersizlikleri geçici ve tamamiyle geri dönüşlüdür, büyük kısmı 60 dakika içinde kendiliğinden düzelmiştir ve klinik olarak belirgin uzun süreli görsel etki gözlenmemiştir. Vorikonazolün tekrarlanan dozlarında azalma olduğuna dair kanıt vardır. Görmede bozukluk, genelde hafiftir, nadiren ilacın bırakılmasını gerektirir ve uzun dönemde sekeller görülmez. Görme bozuklukları yüksek plazma düzeyleri ve/veya dozları ile ilişkili olabilir.

Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak etki bölgesinin retina içinde olması olasıdır.

Vorikonazolün retina fonksiyonları üzerindeki etkisini araştıran sağlıklı gönüllülerin katıldığı bir çalışmada, vorikonazol, elektroretinogram (ERG) dalgaboyu yüksekliğinde azalmaya yol açmıştır. ERG retinada elektrik akımını ölçen bir testtir. 29 günlük vorikonazol uygulaması süresince ERG'deki değişiklikler ilerlememiştir ve vorikonazol uygulamasının kesilmesiyle tamamen geri dönüşlü olmuştur.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Dermatolojik reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisi alan hastalarda dermatolojik reaksiyonlar çok yaygındır ancak bu hastaların altta yatan ciddi hastalıkları vardır ve çok sayıda ilacı birlikte kullanmaktadırlar. Döküntülerin çoğu, hafif ve orta şiddette olmuştur. Vorikonazol tedavisi sırasında, hastalarda Stevens-Johnson Sendromu (SJS) (yaygın olmayan), toksik epidermal nekroliz (TEN) (seyrek), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu

(DRESS) (seyrek) ve eritema multiforme (seyrek) dahil ciddi kutanöz deri reaksiyonları gelişmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Eğer hastalarda döküntü görülürse, hasta yakından izlenmelidir, lezyonlar ilerlerse VORİKANDİN kesilmelidir.

Uzun süre vorikonazol tedavisi olan hastalarda, çillenme lentigo, aktinik keratoz gibi ışığa duyarlı deri reaksiyonları gelişmiştir.

Uzun süre vorikonazol tedavisi olan hastalarda, deride skuamoz hücreli karsinom bildirilmiştir. Mekanizması belirlenememiştir. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer fonksiyon testleri

Vorikonazol klinik programında üst normal limitin >3 katı transaminaz yükselmelerinin (bir advers olay oluşturması şart değil) toplam insidansı, terapötik ve profilaksi amaçlı vorikonazol ile tedavi edilen hastaların toplamında, yetişkin hastalarda %18,0 (319/1768) ve pediatrik hastalarda %25,8 (73/283) olmuştur. Karaciğer fonksiyon test anomalileri yüksek plazma düzeyleri ve/veya dozlarıyla ilişkili olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerin çoğu tedavi sırasında doz ayarlaması yapılmadan veya tedavinin kesilmesini de içeren doz ayarlamalarıyla çözülmüştür.

Altta yatan diğer ciddi durumları olan hastalarda, vorikonazol ile beraber ciddi karaciğer toksisitesi vakaları görülmüştür. Buna sarılık, hepatit ve ölüme kadar giden karaciğer yetmezliği vakaları dahildir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Sağlıklı kişilerde vorikonazolün intravenöz infüzyonu sırasında, yüz kızarması, ateş, terleme, taşikardi, göğüste sıkışma, nefes darlığı, baygınlık, bulantı, kaşıntı ve döküntü dahil anafilaktoid reaksiyonlar görülmüştür. Semptomlar, infüzyon başladıktan hemen sonra ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler).

Pediyatrik kullanım

Vorikonazolün güvenliliği, klinik çalışmalarda 2 - <12 (169) ve 12- < 18 (119) yaşındaki profilaksi (183) ve terapötik (105) amaçla olmak üzere toplam 288 hastada araştırılmıştır. Vorikonazolün güvenliliği ayrıca 2 - < 12 yaş arası tıbbi amaçlı ilaca erken erişim programında 158 ek pediatrik hastada araştırılmıştır. Genel olarak pediatrik hastalarda vorikonazolün güvenliliği profili yetişkin hastalar ile benzer olmuştur. Ancak, klinik çalışmalarda pediatrik hastalarda yetişkin hastalara oranla karaciğer enzimlerinde artışın daha yüksek sıklıkta advers reaksiyon olarak raporlandığı gözlemlenmiştir (transaminaz yükselmesi pediatrik hastalarda %14,2 iken yetişkin hastalarda %5,3'dür). Pazarlama sonrası deneyim verileri pediatrik hastalarda deri reaksiyonlarının oluşumunun (özellikle eritem) yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olabileceğini göstermektedir. 2 yaşından küçük olan vorikonazol alan 22 hasta ile ilaca erken erişim programında, aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir (vorikonazol ile ilişkisi ekarte edilemez): fotosensitivite reaksiyonu (1), aritmi (1), pankreatit (1), kan bilirubinde artma (1), hepatik enzimlerde artma (1), döküntü (1) ve papilödem (1).

Pazarlama sonrası deneyimlerde çocuk hastalarda pankreatit rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensupları herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda kaza sonucu üç doz aşımı vakası görülmüştür. Bu vakalar, önerilen intravenöz vorikonazol dozunun 5 katı ilaç alan pediatrik hastalarda meydana gelmiştir. 10 dakika süreli tek bir fotofobi reaksiyonu rapor edilmiştir.

Vorikonazolün bilinen bir antidotu yoktur, doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavilerle iyileştirilmesi önerilir.

Vorikonazol 121 ml/dak'lık bir klerens ile hemodiyaliz edilir. SBECD, intravenöz çözücü, 55 ml/dak'lık bir klerensle hemodiyaliz edilir. Doz aşımında hemodiyaliz uygulanması vorikonazol ve SBECD intravenöz çözücünün vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antimikotikler – Triazol türevleri

ATC kodu: J02AC03

Etki mekanizması:

Vorikonazol, triazol grubu antifungal bir ajandır. Vorikonazolün birincil etki mekanizması, fungal ergosterol biyosentezindeki temel bir adım olan fungal sitokrom P-450 aracılı 14 alfa-sterol demetilasyonunun inhibisyonudur. 14 alfa-metil sterollerin birikmesi, fungal hücre membranında bunu takiben meydana gelen ergosterol sentezinin inhibisyonu ile bağlantılıdır ve vorikonazolün antifungal aktivitesinden sorumlu olabilir. Vorikonazolün fungal sitokrom P-450 enzimleri için, çeşitli memeli sitokrom P-450 enzim sistemleri için olduğundan daha selektif olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilikVorikonazol *in vitro* olarak, *Candida* türlerine (flukonazole dirençli *C. krusei* ve dirençli *C. glabrata* ve *C. albicans* suşları dahil) karşı antifungal potens ve test edilen tüm *Aspergillus* türlerine karşı fungisid aktivite ile geniş spektrumlu antifungal aktivite göstermektedir. Vorikonazol ayrıca, mevcut antifungal ajanlara sınırlı duyarlılığa sahip olan *Scedosporium* ya da *Fusarium* dahil olmak üzere yeni ortaya çıkan fungal patojenlere karşı *in vitro* fungisid aktivite göstermektedir.

A. flavus, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans* dahil *Aspergillus* türleri, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve sınırlı sayıda *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* ve *C. guilliermondii* dahil *Candida* türleri, *S. apiospermum*, *S. prolificans* dahil *Scedosporium* türleri ve *Fusarium* türleri için klinik etkililiği (kısmi veya tam yanıt, olarak tanımlanır) gösterilmiştir.

Tedavi edilen diğer mantar enfeksiyonları (genellikle kısmi veya tam yanıt ile) şunlardır; *Alternaria* türlerine ait izole vakalar, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* türleri, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *P. marneffe* dahil *Penicillium* türleri, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ve *T. beigelii* enfeksiyonları dahil *Trichosporon* türleri.

Klinik olarak izole *Acremonium* türleri, *Alternaria* türleri, *Bipolaris* türleri, *Cladophialophora* türleri ve *Histoplasma capsulatum* için *in vitro* aktivite göstermiştir. Bu suşların büyük çoğunluğu 0,05 – 2 mcg/ml aralığındaki vorikonazol konsantrasyonlarında inhibe olmuştur.

Curvularia türleri ve *Sporothrix* türleri için *in vitro* etkinlik gösterilmiştir ancak klinik önemi bilinmemektedir.

Sınır Değerler

Tedaviye başlanmadan önce hastalığa sebep olan organizmanın izole edilmesi ve belirlenmesi amacıyla mantar kültürü için örnekler sağlanmalı ve diğer ilgili laboratuvar çalışmaları (seroloji, histopatoloji) yapılmalıdır. Kültür ve diğer laboratuvar çalışma sonuçları gelmeden tedaviye başlanabilir, ancak sonuçlar gelir gelmez antifungal tedavi gerektiği şekilde ayarlanmalıdır.

İnsanlarda enfeksiyonlara en sık neden olan türler *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei*'dir; bunların tümünde vorikonazol için minimum inhibitör konsantrasyonlar (MİK) genellikle 1 mg/L'nin altındadır.

Bununla birlikte, vorikonazolün *Candida* türlerine karşı *in vitro* aktivitesi eşit değildir. Spesifik olarak *C. glabrata* için, flukonazole dirençli izolatlarda vorikonazolün MİK değerleri flukonazole duyarlı izolatlarınkine göre daha yüksektir. Bu nedenle, *Candida* tür ayırımına gitmek için her türlü çalışma yapılmalıdır. Antifungal duyarlılık testi mevcutsa, EUCAST (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi) tarafından belirlenen MİK bulguları sınır değer kriterleri kullanılarak yorumlanabilir.

EUCAST tarafından belirlenmiş olan sınır değerler

Candida Türleri	MİK sınır değeri (mg/L)	
	≤S (Duyarlı)	>R (Dirençli)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Yetersiz kanıt	

<i>Candida krusei</i> ³	Yetersiz kanıt
<i>Diğer Candida spp.</i> ⁴	Yetersiz kanıt
¹ MİK değerleri Duyarlı (S) sınır değerinin üzerinde olan suşlar nadirdir ya da henüz bildirilmemiştir. Bu izolatların tümünde tanıma ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrarlanmalı ve sonuç doğrulandığı takdirde izolat bir referans laboratuara gönderilmelidir. ² Klinik çalışmalarda, <i>C. glabrata</i> enfeksiyonları olan hastalarda vorikonazole yanıt <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. tropicalis</i> 'e kıyasla %21 daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, bu azalmış yanıt ile yükselmiş MİK değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. ³ Klinik çalışmalarda, <i>C. krusei</i> enfeksiyonlarında vorikonazole yanıt <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> ve <i>C. tropicalis</i> 'e benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, EUCAST analizi için yalnızca 9 vaka mevcut olduğundan, <i>C. krusei</i> için klinik sınır değerlerin belirlenmesi için kanıtlar halen yetersizdir. ⁴ EUCAST, vorikonazol için türle ilgili olmayan sınır değerler belirlememiştir.	

Klinik Deneyim

Başarılı sonuçlar bu bölümde tam ya da kısmi yanıt olarak tanımlanmaktadır.

Aspergillus enfeksiyonları – kötü prognozlu aspergilloz hastalarında etkinlik: Vorikonazolün primer akut invazif aspergilloz tedavisinde konvansiyonel amfoterisin B ile kıyaslamalı etkinliği ve sağkalım faydası, 12 hafta süreyle tedavi uygulanan 277 immün yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan açık, randomize ve çok merkezli bir çalışmayla gösterilmiştir. Vorikonazol, ilk 24 saat için 12 saatte bir 6 mg/kg yükleme dozu ve bunun ardından minimum 7 gün boyunca 12 saatte bir 4 mg/kg idame dozu ile intravenöz yolla uygulanmıştır. Bunun ardından tedavide 12 saatte bir 200 mg dozda oral formülasyona geçilmesine izin verilmiştir. IV vorikonazol tedavisinin medyan süresi 10 gün (aralık: 2-85 gün) olmuştur. IV vorikonazol tedavisinden sonra, PO vorikonazol tedavisinin medyan süresi 76 gün (aralık: 2-232 gün) olmuştur.

Vorikonazol ile tedavi edilen hastaların %53'ünde tatminkar bir global yanıt (başlangıç noktasında mevcut olan tüm ilişkili olabilecek semptomların, işaretlerin, radyografik/bronkoskopik anormalliklerin tam ya da kısmi iyileşmesi) görülürken, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen hastalarda bu oran %31 olmuştur. Vorikonazol için 84 günlük sağkalım oranı, karşılaştırma ilacı ile elde edilen sağkalım oranından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir.

Bu çalışma, daha önce yapılmış prospektif tasarımlı bir çalışmanın bulgularını doğrulamaktadır.

Çalışmalar, kemik iliği ve solid organ transplantı, hematolojik malignite, kanser ve AIDS hastalarında serebral, sinüs, pulmoner ve yaygın aspergillozları içermektedir.

Non-nötropenik hastalarda kandidemi: Vorikonazolün primer kandidemi tedavisinde amfoterisin B ve ardından flukonazol rejimiyle kıyaslamalı etkinliği, açık ve karşılaştırmalı bir çalışmayla gösterilmiştir. Belgelenmiş kandidemisi bulunan 377 non-nötropenik hasta (12 yaşından büyük) çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların 248'ine vorikonazol tedavisi verilmiştir. Vorikonazol grubundaki 9 hasta ve amfoterisin B ve ardından flukonazol grubundan

5 hastada da ayrıca mikolojik olarak kanıtlanmış derin doku enfeksiyonu vardır. Böbrek yetmezliği olan hastalar bu çalışma dışında bırakılmıştır. Her bir tedavi kolunda medyan tedavi süresi 15 gündür. Primer analizde çalışma görülmeden DRC (Veri değerlendirme komisyonu) tarafından değerlendirilen başarılı cevap tedavinin bitiminden (TTS) sonraki 12 haftada kan ve enfekte olmuş derin dokulardaki *Candida* eradikasyonu ile enfeksiyonun klinik belirti ve semptomlarında iyileşme/gelişme olarak tanımlanmıştır. TTS sonraki 12. haftada değerlendirilmeyen hastalar başarısız olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin tamamlanmasından sonraki (TTS) 12. haftada yapılan analizde, her iki tedavi kolundaki hastaların %41'inde başarılı yanıt görülmüştür.

DRC değerlendirmesinin kullanıldığı vorikonazol ve flukonazolün takip ettiği amfoterisin B rejimi uygulanan ikinci bir analizde değerlendirilebilen en geç zaman noktasında (TTS, veya TTS sonraki 2,6 veya 12 hafta) sırasıyla % 65 ve % 71 gibi başarılı cevaplar elde edilmiştir. Belirtilen zamanlarda elde edilen başarılı sonuçların araştırmacı tarafından değerlendirildiği tablo aşağıda verilmiştir.

Zaman	Vorikonazol (N=248)	Amfoterisin B →flukonazol (N=122)
TTS	178 (%72)	88 (%72)
TTS'den sonra 2. hafta	125 (% 50)	62 (% 51)
TTS'den sonra 6. hafta	104 (%42)	55 (%45)
TTS'den sonra 12. hafta	104 (%42)	51 (%42)

Ciddi refrakter *Candida* enfeksiyonları:

Çalışma, önceden uygulanmış antifungal tedavilerin (özellikle flukonazol olmak üzere) etkili olmadığı ciddi refrakter sistemik *Candida* enfeksiyonları (kandidemi, yaygın ve diğer invazif kandidiyazlar dahil) bulunan 55 hastayı içermektedir. 24 hastada başarılı sonuçlar görülmüştür (15 tam, 9 kısmi yanıt). Flukonazole dirençli *albicans* harici türlerde, *C. krusei enfeksiyonları* için 3/3 başarılı sonuç (tam yanıt), *C. glabrata* enfeksiyonları için ise 6/8 (5 tam, 1 kısmi yanıt) başarılı sonuç elde edilmiştir. Klinik etkinlik verileri, sınırlı duyarlılık verileriyle desteklenmiştir.

Scedosporium ve *Fusarium* enfeksiyonları:

Vorikonazolün aşağıdaki nadir fungal patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

Scedosporium türleri: *S. apiospermum* enfeksiyonu bulunan 28 hastanın 16'sında (6 tam, 10 kısmi yanıt) ve *S. prolificans* enfeksiyonu bulunan 7 hastanın 2'sinde (ikisi de kısmi yanıt) vorikonazole başarılı yanıt elde edilmiştir. Ek olarak *Scedosporium* türlerinin de dahil olduğu birden fazla organizma ile enfekte olmuş hastaların 1/3'ünde başarılı yanıt elde edilmiştir.

Fusarium türleri: 17 hastanın yedisi (3 tam, 4 kısmi yanıt) vorikonazolla başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu 7 hastadan 3 tanesinde göz enfeksiyonu, 1 tanesinde sinüs enfeksiyonu ve 3 tanesinde dissemine enfeksiyon görülmüştür. Fusariosisi olan ilave 4 hasta birçok organizmanın sebep olduğu enfeksiyona sahiptir. 2'sinden başarılı sonuçlar alınmıştır.

Vorikonazol tedavisi verilen hastaların çoğunluğu, yukarıda belirtilen nadir enfeksiyonlar için daha önce uygulanan antifungal tedavileri tolere edememiştir ya da bu tedavilere yanıt vermemiştir.

Tedavinin süresi

Klinik çalışmalarda, 705 hastaya 12 haftadan uzun sürelerle vorikonazol tedavisi uygulanmış, 164 hastaya ise 6 ay süreyle vorikonazol verilmiştir.

Pediyatrik hastalarda deneyim

2 prospektif, açık etiketli, karşılaştırmaz, çok merkezli klinik çalışmada, yaşları 2 ila < 18 arasındaki 53 pediyatrik hasta tedavi edilmiştir. Çalışmaların birinde, 14'ü kanıtlanmış veya olası invazif aspergillozlu (İA) ve MITT etkililik analizine katılmış olmak üzere 31 kanıtlanmış veya olası invazif aspergillozlu (İA) hasta kaydedilmiştir. İkinci çalışmada 17'si MITT etkililik analizine katılmış olmak üzere kandidemi dahil invazif kandidiyazisli ve primer veya kurtarma tedavisi gerekli olmuş özofajiyal kandidiyazisli 22 hasta kaydedilmiştir. İA'lı hastalar için 6 haftada global yanıtın toplam oranı % 64,3 (9/14) olmuştur. 2- < 12 yaş arası hastalarda global yanıt oranı %40 (2/5), 12- < 18 yaş arasındaki hastalarda ise % 77,8 (7/9)'dir. İnvazif kandidiyazisli hastalarda toplam global yanıt oranı tedavinin sonunda %85,7 (6/7) ve özofajiyal kandidiyazisli hastalar için global yanıt oranı tedavinin sonunda %70 (7/10)'dir. Toplam yanıt oranı (invazif kandidiyazis ve özofajiyal kandidiyazis birlikte) 2 - < 12 yaş için %88,9, 12- < 18 yaş için %62.5 olmuştur.

QT Aralığının İncelendiği Klinik Çalışmalar

Sağlıklı gönüllülerdeki QT aralığının etkisini değerlendirmek üzere, vorikonazol ve ketokonazolün üç oral dozuyla plasebo kontrollü, randomize, tek dozlu, çapraz bir çalışma gerçekleştirilmiştir. 800, 1200 ve 1600 mg vorikonazol için başlangıç noktasına kıyasla plaseboya göre ayarlanmış ortalama maksimum QTc artışları sırasıyla 5,1 , 4,8 ve 8,2 milisaniye, 800 mg ketokonazol için ise 7,0 milisaniye olmuştur. Grupların herhangi birinde ve herhangi bir gönüllüde başlangıca kıyasla 60 milisaniye ya da üzerinde bir QTc artışı görülmemiştir. Hiçbir gönüllüde klinik açıdan potansiyel olarak anlamlı kabul edilen 500 milisaniyelik eşik değerinin üstünde bir aralık görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Vorikonazolün farmakokinetiği sağlıklı bireylerde, özel topluluklarda ve hastalarda araştırılmıştır.

Emilim:

Oral uygulamanın ardından vorikonazol hızla ve tamamına yakın oranda emilir, maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) uygulamadan 1-2 saat sonra erişilir. Vorikonazolün oral biyoyararlanımının % 96 olduğu tahmin edilmektedir. Çok yağlı yemeklerle birlikte tekrarlanan dozlarda vorikonazol tablet uygulandığında, C_{maks} ve eğri altı alan (EAA) sırasıyla % 34 ve % 24 oranlarında azalır.

Oral dozun günde iki kez 200 mg'dan günde iki kez 300 mg'a yükseltilmesi, etkiyi (EAA), yaklaşık olarak ortalama 2,5 kat arttırmıştır. 200 mg (ya da vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalar için 100 mg) oral idame dozu, 3 mg/kg IV uygulamaya benzer bir vorikonazol maruziyeti sağlamaktadır. 300 mg (ya da vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalar için 150 mg) oral idame dozu, 4 mg/kg IV uygulamaya benzer bir maruziyet sağlamaktadır.

Önerilen oral veya intravenöz yükleme doz rejimleri uygulandığında, kararlı duruma yakın plazma konsantrasyonlarına dozu takip eden ilk 24 saat içinde ulaşılır. Hastaların çoğunda, yükleme dozu olmadan günde iki kez tekrarlanan dozla, kararlı durum plazma vorikonazol konsantrasyonlarına 6. günde ulaşılmıştır.

Gastrik pH'nın değişmesi, vorikonazol emilimini değiştirmez.

Dağılım:

Vorikonazolün kararlı durum dağılım hacmi 4,6 L/kg olarak tahmin edilmektedir, bu da dokulara yaygın dağılımı olduğunu göstermektedir. Plazma proteinlerine bağlanmanın % 58 olduğu tahmin edilmektedir.

Tıbbi amaçlı ilaca erken erişim programlarında yer alan sekiz hastada serebrospinal sıvıda (SSS) vorikonazol konsantrasyonları tespit edilmiştir.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar vorikonazolün karaciğer sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Vorikonazol farmakokinetiğinin bireyler arası değişkenliği yüksektir.

In vivo çalışmalar, vorikonazol metabolizmasında CYP2C19'un etkili olduğunu göstermiştir. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Örneğin, Asyalı toplulukların %15-20'sinin zayıf metabolize ediciler olması beklenir. Beyaz ve siyah ırkta zayıf metabolize edicilerin prevalansı %3-5'dir. Beyaz ve Japon sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, zayıf metabolize edicilerin, homozigot yaygın metabolize ediciler karşılaştırma grubuna göre ortalama olarak 4 kat daha fazla vorikonazole (EAA) maruz kaldıklarını göstermiştir. Heterozigot yaygın metabolize ediciler, homozigot yaygın metabolize ediciler karşılaştırma grubuna oranla ortalama olarak 2 kat daha fazla vorikonazole maruz kalmaktadır.

Vorikonazolün ana metaboliti N-oksit'tir, bu, plazmada sirküle eden radyoaktif olarak işaretlenmiş metabolitlerin % 72'sini oluşturur. Bu metabolitin çok az antifungal etkinliği vardır ve vorikonazolün genel etkinliğine bir katkısı olmaz.

Eliminasyon:

Vorikonazol karaciğer metabolizması yoluyla elimine edilir, uygulanan dozun % 2'den azı idrarla değişmeden atılır.

Vorikonazolün radyoaktif olarak işaretlenmiş dozunun, tekrarlanan dozlar halinde intravenöz uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık % 80'ine, tekrarlanan dozlar halinde oral uygulanmasından sonra ise % 83'üne idrarda rastlanmıştır. Hem oral hem de intravenöz uygulamanın ardından toplam radyoaktif maddenin büyük bölümü (>% 94) ilk 96 saat içinde atılmıştır.

Vorikonazolün terminal yarılanma ömrü doza bağlıdır ve 200mg oral uygulama durumunda yaklaşık 6 saattir. Non-lineer farmakokinetiği yüzünden, terminal yarılanma ömrü, vorikonazolün birikmesi veya atılımı için bir tahminde bulunma konusunda faydalı olmaz.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Aspergilloz riski olan hastalarda (özellikle lenfatik veya hematopoietik dokuların malign neoplazmi olan hastalar) 14 gün süreyle günde iki kere 200 mg veya 300 mg oral uygulama sırasında görülen farmakokinetik özellikler, sağlıklı gönüllülerde görülen ile uyumlu olarak, hızlı ve uygun absorpsiyon, birikim ve non-lineer farmakokinetiktir.

Vorikonazolün farmakokinetiği, metabolizmasının doygunluğuna bağlı olarak non-lineerdir. Artan dozla maruziyetteki artış oransal olarak daha fazladır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Bir çoklu oral doz çalışmasında, sağlıklı genç kadınlarda C_{maks} ve EAA, sağlıklı genç erkeklere (18-45 yaş) oranla sırasıyla %83 ve %113 daha yüksek olmuştur. Aynı çalışmada, sağlıklı yaşlı erkekler ve sağlıklı yaşlı kadınlar (≥ 65 yaş) arasında C_{maks} ve EAA'sında hiçbir anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Klinik programda, cinsiyete bağlı olarak herhangi bir doz ayarlaması yapılmamıştır. Erkek ve kadınlarda görülen güvenlilik profili ve plazma konsantrasyonları benzerdir. Bu sebeple cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmez.

Yaşlılar:

Bir çoklu oral doz çalışmasında, sağlıklı yaşlı erkeklerde (≥ 65 yaş) C_{maks} ve EAA, sağlıklı genç erkeklerdekinden (18-45 yaş) sırasıyla, % 61 ve % 86 daha yüksek olmuştur. Sağlıklı yaşlı kadınlarla (≥ 65 yaş), sağlıklı genç kadınlar (18-45 yaş) arasında C_{maks} ve EAA'da önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Terapötik çalışmalarda yaşa bağlı herhangi bir doz ayarlaması yapılmamıştır. Yaş ile plazma konsantrasyonları arasında bir ilişki gözlenmiştir ancak vorikonazolün güvenlilik profili yaşlı ve genç hastalarda benzer olmuştur ve bu nedenle yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Çocuklar:

Çocuk ve adölesan hastalarda tavsiye edilen dozlar, 2- <12 yaş aralığındaki 112 immun yetmezliği olan pediyatrik hastanın ve 12- <17 yaş aralığındaki 26 immun yetmezliği olan

adölesan hastanın yer aldığı popülasyonun farmakokinetik analiz verilerine dayanmaktadır. Günde iki kez 3, 4, 6, 7 ve 8 mg/kg olarak uygulanan çoklu intravenöz dozlar ve günde iki kez 4 mg/kg, 6 mg/kg ve 200 mg olarak uygulanan çoklu oral dozlar (oral süspansiyon için toz formülasyonu kullanılarak), 3 pediyatrik farmakokinetik çalışmasında değerlendirilmiştir. Günde iki kez olmak üzere 1. günde 6 mg/kg IV olarak uygulanan intravenöz yükleme dozlarının ardından günde iki kez 4 mg/kg intravenöz doz ve günde iki kez 300 mg oral tablet uygulaması, bir adölesan farmakokinetik çalışmasında değerlendirilmiştir. Pediyatrik hastalarda gözlenen gönüllüler arası değişkenlik erişkinlere kıyasla daha büyük olmuştur.

Pediyatrik ve erişkin popülasyonda elde edilen farmakokinetik verilerin karşılaştırması, çocuklarda 9 mg/kg IV yükleme dozunu takiben öngörülen toplam maruziyetin (EAA_T) erişkinlerde 6 mg/kg IV yükleme dozunu takiben öngörülen toplam maruziyet ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu göstermiştir. Çocuklarda günde iki kez uygulanan 4 ve 8 mg/kg IV idame dozlarını takiben öngörülen toplam maruziyetler, erişkinlerde günde iki kez 3 ve 4 mg/kg IV olarak yapılan uygulamadaki ile (sırasıyla) karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Çocuklarda günde iki kez 9 mg/kg (maksimum 350 mg) olarak uygulanan oral idame dozunu takiben öngörülen toplam maruziyet, erişkinlerde günde iki kez 200 mg oral uygulamayı takiben öngörülenle karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. 8 mg/kg intravenöz dozun sağladığı vorikonazol maruziyeti, 9 mg/kg oral dozun yaklaşık 2 katı olmaktadır.

IV idame dozunun yetişkinlere kıyasla pediyatrik hastalarda daha yüksek olması pediyatrik hastalarda eliminasyon kapasitesinin daha yüksek olduğunu gösterir. Bunun sebebi pediyatrik hastalardaki karaciğer kütlesi / vücut kütlesinin daha büyük olmasıdır.

Oral biyoyararlanım, çocuklarda malabsorpsiyon ve bu yaş grubu için düşük vücut ağırlığı sebebiyle sınırlı olabilir. Bu durumda intravenöz uygulama önerilmektedir.

Adolesan hastaların büyük kısmındaki vorikonazol maruziyetleri, aynı doz uygulama rejimlerinin verildiği erişkinlerdeki ile karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Bununla birlikte, vücut ağırlığı düşük olan bazı genç adolesanlarda erişkinlere kıyasla daha düşük vorikonazol maruziyetleri gözlenmiştir. Bu gönüllülerde vorikonazol metabolizmasının erişkinlerden çok çocuklara benzer olma olasılığı vardır. Popülasyon farmakokinetiği analizine göre, vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan 12 ila 14 yaş arası adolesanların çocuklar için belirlenen dozları almaları gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek Bozukluğu:

Orta – ciddi derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan (serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 2.5 mg/dL)) hastalarda intravenöz VORİKANDİN'in içeriğinde bulunan bir yardımcı madde olan sülfobütil eter beta siklodekstrin (SBECD), başlıca böbreklerden atıldığı için birikim yapar (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer Bozukluğu:

Oral bir tek dozun (200mg) ardından, hafif (Child-Pugh A) ve orta (Child-Pugh B) şiddette karaciğer sirozu olan hastalarda EAA, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara göre %233 daha yüksek olmuştur. Vorikonazolün proteine bağlanması karaciğer fonksiyonu bozukluğundan etkilenmez.

Çoklu bir oral doz çalışmasında, günde iki kez 100 mg idame dozu alan ve orta şiddette karaciğer sirozu (Child-Pugh B) olan hastalarda, EAA, günde iki kez 200 mg kullanan ve karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla benzer bulunmuştur. Ciddi karaciğer sirozu (Child-Pugh C) olan hastalar için herhangi bir farmakokinetik veri mevcut değildir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki

10 terapötik çalışmanın tümünde tek tek gönüllülerdeki ortalama ve maksimum plazma konsantrasyonlarının medyan değeri sırasıyla 2425 ng/ml (kartiller arası aralık 1193 ila 4380 ng/ml) ve 3742 ng/ml (kartiller arası aralık 2027 ila 6302 ng/ml) olarak bulunmuştur.

Terapötik çalışmalarda ortalama, maksimum ya da minimum plazma vorikonazol konsantrasyonu ile etkililik arasında pozitif bir ilişki saptanmamıştır.

Klinik çalışma verilerinin farmakokinetik-farmakodinamik analizlerinde, plazma vorikonazol konsantrasyonları ile hem karaciğer fonksiyon testi anormallikleri hem de görme bozuklukları arasında pozitif ilişkiler saptanmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Vorikonazolün tekrarlanan doz toksisitesi çalışmaları, karaciğerin hedef organ olduğunu göstermiştir. Diğer antifungal ilaçlarda olduğu gibi, insanda terapötik dozlarda elde edilene benzer düzeyde plazma maruziyetinde hepatotoksiste gelişmiştir. Sıçan, fare ve köpeklerde vorikonazol minimal adrenal değişikliklere neden olmuştur. Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, genotoksite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen prelinik veriler, insana yönelik özel herhangi bir zarara işaret etmemiştir.

Üreme çalışmalarında, insanda terapötik dozlarda elde edilen eşit sistemik maruziyetlerde, sıçanlarda vorikonazolün teratojenik ve tavşanlarda embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda pre ve post natal gelişim çalışmalarında, insanlarda terapötik dozlarla elde edileden daha düşük maruziyetlerde, vorikonazol gestasyon ve doğum süresini uzatmış, maternal mortalite ile sonuçlanan distosiye neden olmuş ve sıçan yavrularının perinatal sağkalım oranlarını düşürmüştür. Doğum üzerindeki etkileri, estradiol düzeylerinde azalmayı da içeren olasılıkla türe spesifik mekanizmalar aracılığı ile olmaktadır ve diğer azol antifungal ilaçlarla gözlenen etkilerle uyumludur.

Tekrarlanan dozlarda yapılan toksisite çalışmalarında elde edilen prelinik verilere göre IV çözelti yardımcı maddesi SBECD'nin primer etkileri, idrar yolları epitelinde boşluk oluşması (vakuolizasyon) ile karaciğer ve akciğerde makrofajları aktive etmesidir. GPMT (kobay

maksimizasyon test) sonucu pozitif, olduğundan reçeteleyenler intravenöz formülasyonların aşırı duyarlılık potansiyeline karşı duyarlı olmalıdır. SBECD çözücüsü ile standart genotoksisite ve üreme çalışmaları insanlar için özel bir risk bulunmadığını ortaya çıkarmıştır. SBECD çözücüsü ile karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır. SBECD çözücüsünde bulunan bir impüritenin kemirgenlerde karsinogenisite bakımından alkilleyici bir mutajenik madde olabileceği gösterilmiştir. Bu impürite insanlar için karsinogenik potansiyel bir madde olarak düşünülebilir. Bu verilerin ışığında, IV formülasyon ile tedavi 6 aydan uzun sürmemelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sülfobütil eter beta siklodekstrin sodyum(SBECD)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

VORİKANDİN, diğer ilaç infüzyonları ile aynı yoldan veya kanülden uygulanmamalıdır. İnfüzyon tamamlandığında, diğer intravenöz ilaç aynı yoldan uygulanabilir.

Kan Ürünleri veya kısa süreli Konsantre Elektrolit Takviyesi

VORİKANDİN tedavisine başlanılmadan önce hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

VORİKANDİN iki infüzyon ayrı yollardan uygulanıyor olsa dahi, herhangi bir kan ürünüyle veya kısa süreli konsantre elektrolit takviyesi ile eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Total Parenteral Beslenme (TPB)

VORİKANDİN infüzyon çözeltisi ile birlikte reçete edilen total parenteral beslenme (TPB) çözeltileri ayrı yoldan infüze edilmek koşuluyla uygulanabilir. Multipl-lumen kateter ile infüze edilirse, TPB, VORİKANDİN için kullanılan farklı yoldan verilmelidir.

VORİKANDİN, % 4,2'lik Sodyum bikarbonat infüzyonu ile seyreltilmemelidir. Diğer konsantrasyonlardaki çözelti ile geçimli olup olmadığı bilinmemektedir.

Bu ilaç Bölüm 6.6'da bahsedilen ilaçlar haricindeki diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

VORİKANDİN I.V. İnfüzyon Çözeltisi için Toz çözülmeden önce 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

Toz eritildikten sonra hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa, 2°C-8°C arasında (buzdolabında) 24 saate kadar muhafaza edilebilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk Tıpa ve flip-off kapak ile kapatılmış renksiz Tip I cam flakon

6.6 Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

VORİKANDİN 200 mg I.V. İnfüzyon Çözeltisi için Toz tek kullanımlık flakonlar halinde piyasaya sunulmuştur. Beher ml'sinde 10 mg vorikonazol içeren berrak çözelti elde etmek için, flakon içeriğini 20ml'ye tamamlayacak şekilde 19ml enjeksiyonluk su ile veya 19 ml 9 mg/ml (%0.9) infüzyonluk sodyum klorür ile sulandırılmalıdır. Eğer flakondaki vakum seyrelticiyi flakon içine çekmezse flakon atılmalıdır. 19 ml enjeksiyonluk su veya 9 mg/ml infüzyonluk sodyum klorürü tam olarak hazırlanması için 20 ml'lik şırınga kullanılmalıdır. Bu ürün tek kullanımlıktır ve kullanılmayan çözelti atılmalıdır. Sadece partikül içermeyen, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Uygulama için, gerekli hacimdeki sulandırılmış çözelti (tablo aşağıdadır) tavsiye edilen uyumlu bir infüzyon çözeltisine (detayları aşağıdadır) ilave edilir ve gereksinime göre 0,5-5mg/ml konsantrasyondaki VORİKANDİN çözeltisi elde edilir.

10 mg/ml VORİKANDİN Konsantre Çözelti için Gerekli Hacimler

Vücut ağırlığı (kg)	VORİKANDİN Konsantre Çözelti (10 mg/ml) hacmi:				
	3 mg/kg doz (flakon sayısı)	4 mg/kg doz (flakon sayısı)	6 mg/kg doz (flakon sayısı)	8 mg/kg doz (flakon sayısı)	9 mg/kg doz (flakon sayısı)
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)	-	-

VORİKANDİN 200mg I.V. İnfüzyon Çözeltisi için Toz koruyucu içermeyen tek dozluk steril flakondur. Bu sebeple, mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmayacaksa, kullanıma hazır çözeltinin, kullanımdan önce saklama süreleri içinde ve şartlarında saklanması kullanıcının sorumluluğudur ve sulandırma işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlardaki bir yerde yapılmadığı sürece normal şartlarda 2°C-8°C arasında 24 saatten uzun saklanamaz.

Sulandırılmış çözelti şunlarla seyreltilebilir:

%0,9 enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi

Sodyum laktat intravenöz infüzyon

%5 glukoz ve Ringer laktat intravenöz infüzyon karışımı

%5 glukoz ve %0,45 sodyum klorür intravenöz infüzyon

%5 glukoz intravenöz infüzyon

20mEq potasyum klorür intravenöz infüzyonu içinde %5 glukoz

%0,45 sodyum klorür intravenöz infüzyon

%5 glukoz ve %0,9 sodyum klorür intravenöz infüzyon

VORİKANDİN'in yukarıda veya bölüm 6.2 Geçimsizlikler'de belirtilen seyrelticiler dışında hangi seyrelticilerle geçimli olduğu bilinmemektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıklar Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : (0282) 675 14 04

Faks : (0282) 675 04 05

8. RUHSAT NUMARASI

2018/378

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.07.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ