KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VFEND® 200 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Vorikonazol 200 mg

Yardımcı maddeler:
Sülfobütil eter beta siklodekstrin sodyum 3.200 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

VFEND infüzyonluk çözelti hazırlamak için tozdur.
30 mL'lik şeffaf cam flakonlarda sunulan, 200 mg vorikonazole eşit beyaz liyofilize bir tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VFEND, 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji
VFEND IV'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, VFEND tedavisi intravenöz veya oral yoldan verilen özel yükleme doz rejimi ile başlatılmalıdır. Oral biyoyararlanımının yüksek (%96; Bkz. Bölüm 5.2) olması nedeniyle klinik olarak endike olduğunda intravenöz ve oral uygulamalar arasında geçiş yapmak mümkündür.

Önerilen dozlarla ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıdaki tabloda verilmiştir:

	İntravenöz	**Oral[a] (tablet ve süspansiyon)**	
		40 kg ve üzerindeki hastalarda	**40 kg'ın altındaki hastalarda***
Yükleme Doz Rejimi Bütün endikasyonlar için (ilk 24 saat)	Her 12 saatte bir 6 mg/kg	Her 12 saatte bir 400 mg (10 mL)	Her 12 saatte bir 200 mg (5 mL)
İdame Dozu (ilk 24 saatten sonra)			
Ciddi invazif *Candida*/Invazif aspergilloz/ *Scedosporium* ve *Fusarium* enfeksiyonları/Diğer ciddi mantar enfeksiyonları[b]	Her 12 saatte bir 4 mg/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 *Candida* 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_τ) sağlamıştır. 12 saatte bir verilen 300 mg oral doz, 12 saatte bir verilen 4 mg/kg IV dozu ile benzer bir maruz kalma (EAA_τ) 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 5 mg/kg'a çıkartıldığı takdirde, vorikonazol ile beraber fenitoin verilebilir (Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.5)

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, Bölüm 4.5).

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). Vorikonazolle 6 aydan uzun süreli tedavilerde, yarar-risk oranı dikkatli şekilde gözden geçirilmelidir. (Bkz Bölüm 4.4 (Dermatolojik Reaksiyonlar) ve Bölüm 5.1 (Tedavi süresi)).

Uygulama şekli:
VFEND'in, intravenöz infüzyon olarak uygulanmasından önce sulandırılması ve seyreltilmesi gereklidir (ayrıca Bkz. Bölüm 6.6).

VFEND 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).

Vorikonazol hemodiyaliz yoluyla 121 mL/dk'lık klerens ile atılır. 4 saatlik bir hemodiyaliz doz ayarlaması gerektirecek miktarda vorikonazolün uzaklaştırılmasını sağlamaz. Konservatif hesaplamalar baz alınırsa (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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW5GA-S3U7L-HJ4LU Belge Doğrulama Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İntravenöz SBECD çözücü ajan 55 mL/dk'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).

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

Karaciğer fonksiyon testleri (aspartat transaminaz [AST], alanin transaminaz [ALT], alkalin fosfataz [ALP] veya toplam bilirubin değerleri anormal (normal karaciğer fonksiyon test değerlerinin en üst limitinin 5 katı) olan hastalarda VFEND'in 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).

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 8 mg/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 tanımlanan sınırlı gastro-enterik geçiş zamanı düşünüldüğünde tabletlerin erişkinler

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS2k0ZmxXak1UQ3NBS3k0YnUy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ile karşılaştırıldığında farklı olabilir. Bu yüzden 2-12 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda oral süspansiyon formunun kullanılması önerilir.

2 yaşın altındaki hastalarda VFEND'in etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.8, 5.1). 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 ve 5.2).

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.

Geriyatrik popülasyon
Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Vorikonazole veya VFEND'in içeriğindeki içindeki herhangi bir bileşene aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 6.1)

Vorikonazolün, metabolizması yüksek oranda CYP3A4'e bağlı ve yüksek plazma konsantrasyonları ciddi ve/veya hayatı tehdit edici reaksiyonlarla ilişkili olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5):

- Terfenadin, Astemizol
- Sisaprid
- Pimozid, Lurasidon
- Kinidin
- İvabradin
- Ergot alkaloidleri (örn. ergotamin, dihidroergotamin)
- Sirolimus
- Naloksegol
- Tolvaptan
- Finerenon
- Venetoklaks: Başlangıçta ve venetoklaks doz titrasyonu aşamasında birlikte uygulama kontrendikedir.

Vorikonazolün CYP3A4'ü indükleyen ve vorikonazol plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması kontrendikedir:

- Rifampisin, karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlar (fenobarbital ve St John's Wort gibi) ile birlikte uygulama (Bkz. Bölüm 4.5).

- Efavirenz:
  Standart doz vorikonazol ile 400 mg/gün veya daha yüksek efavirenz dozunun birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5). Vorikonazol ve efavirenzin daha düşük dozlarının birlikte uygulanması hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.4.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- Ritonavir:
  Yüksek doz ritonavir (günde iki kez 400 mg ve üzeri) ile birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5). Daha düşük ritonavir dozları ile birlikte uygulama hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.4.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık
Diğer azollere aşırı duyarlılığı olan hastalar için VFEND reçetelenirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi süresi:
İntravenöz formülasyon ile tedavi süresi 6 aydan uzun olmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Kardiyovasküler
Vorikonazol QT aralığının uzamasıyla ilişkilendirilmiştir. Kardiyotoksik kemoterapi, kardiyomiyopati, hipokalemi ve katkısı olabilecek eş zamanlı tıbbi ürünleri kullanma öyküsü gibi risk faktörlerine sahip vorikonazol alan hastalarda, nadir olarak *torsades de pointes* vakalarıolmuştur.

Vorikonazol aşağıdaki gibi potansiyel proaritmik koşulları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

- Konjenital veya edinilmiş 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 izlenmelidir ve düzeltilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). 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).

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar
Vorikonazolün intravenöz formülasyonunun uygulanması esnasında, çoğunlukla yüz kızarması ve bulantı olarak infüzyonla ilişkili reaksiyonlargözlenmiştir. Semptomların şiddetine bağlı olarak, tedavinin durdurulması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer toksisitesi
Klinik çalışmalarda, VFEND tedavisi sırasında ciddi karaciğer toksisitesine dair vakalar (klinik hepatit, kolestaz ve ölümle 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 (Bkz. Bölüm 4.8).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi
VFEND kullanan hastalar hepatik toksisite açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. VFEND ile tedavinin başında, özellikle ilk ay en az haftada bir hepatik fonksiyonlar (özellikle AST ve ALT) değerlendirilmelidir. Tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır; ancak, eğer yarar-risk değerlendirmesine dayalı olarak tedaviye devam edilirse (Bkz. Bölüm 4.2), karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir değişiklik yoksa izleme sıklığı aylık olacak şekilde azaltılabilir.

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

Karaciğer fonksiyonları hem çocuklar hem de erişkinlerde izlenmelidir.

Ciddi dermatolojik advers reaksiyonlar

- Fototoksisite
  Ayrıca VFEND, çillenme, lentigo, aktinik keratoz ve psödoporfiri de dahil olmak üzere fototoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Fotosensitize edici ajanların (örn. metotreksat, vb.) birlikte kullanımı ile cilt reaksiyonları/toksisite riskinde potansiyel bir artış bulunmaktadır. Çocuklar dahil tüm hastaların VFEND tedavisi sırasında doğrudan güneş ışığına maruz kalmamaları ve koruyucu giysiler ve yüksek güneş koruma faktörlü güneş kremi gibi önlemler almaları önerilir.
- Skuamöz hücreli karsinom (SHK):
  Daha önce fototoksik reaksiyonları gösterdiği raporlanmış bazı hastalar da dahil olmak üzere, hastalarda deride skuamöz hücreli karsinom (SHK) (in situ skuamöz hücreli karsinom veya Bowen hastalığı dahil) bildirilmiştir. Fototoksik reaksiyonların ortaya çıkması halinde multidisipliner tavsiye alınmalı, VFEND ile tedavinin kesilmesi ve alternatif antifungal ajanların kullanılması düşünülmeli ve hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir. Eğer VFEND tedavisi devam ettirilirse, premalignant lezyonların erken tespitine ve tedavisine olanak sağlamak için dermatolojik değerlendirme sistematik ve düzenli olarak yapılmalıdır. Eğer skuamöz hücreli karsinom veya premalignant deri lezyonları oluşursa, VFEND tedavisi sonlandırılmalıdır (Bkz. Aşağıda yer alan "Uzun süreli tedavi" kısmı).
- Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar
  Hastalarda, VFEND tedavisi sırasında, Stevens-Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonları gelişmiştir. Eğer hastalarda döküntü gelişirse, hasta yakından izlenmelidir, lezyonlar ilerlerse VFEND kesilmelidir.

Adrenal olaylar
Vorikonazol dahil diğer azolleri alan hastalarda geri dönüşümlü adrenal yetmezlik vakaları bildirilmiştir. Kortikosteroidler ile birlikte veya birlikte olmaksızın azol alan hastalarda adrenal yetmezlik bildirilmiştir. Kortikosteroidsiz azol alan hastalarda, adrenal yetmezlik, azoller tarafından steroidogenezin doğrudan inhibisyonu ile ilişkilidir. Kortikosteroid alan hastalarda, vorikonazol ile ilişkili metabolizmalarının CYP3A4 inhibisyonu, kortikosteroid fazlalığına ve adrenal supresyona yol açabilir (bkz. bölüm 4.5). Kortikosteroidler ile eş zamanlı olarak vorikonazol alan hastalarda adrenal yetmezliğin eşlik etmediği Cushing sendromu da bildirilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Vorikonazol ve kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi gören hastalar (örneğin, budesonid ve intranazal kortikosteroidler gibi inhale kortikosteroidler dahil) hem tedavi sırasında hem de vorikonazol tedavisi kesildiğinde, adrenal korteks disfonksiyonu açısından dikkatle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). Hastalar, Cushing sendromu veya adrenal yetmezlik belirti ve semptomları geliştirirlerse derhal tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Uzun süreli tedavi:

180 günden (6 ay) daha uzun süreli maruziyet (tedavi veya profilaksi) risk yarar dengesi bakımından dikkatli bir değerlendirme gerektirir ve bu nedenle hekimler, VFEND maruziyetini sınırlama ihtiyacını göz önünde bulundurmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1).

Uzun süreli VFEND tedavisi ile ilişkili skuamöz hücreli karsinom (SHK) (in situ skuamöz hücreli karsinom veya Bowen hastalığı dahil) raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8).
Organ nakli olan hastalarda yükselmiş florür ve alkalin 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 (Bkz. Bölüm 4.8).

Görme ile ilgili advers reaksiyonlar
Bulanık görme, optik nörit ve papilla ödemin dahil olduğu uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Böbrekle ilgili advers reaksiyonlar
VFEND tedavisi gören ağır hastalarda, akut böbrek yetmezliği görülmüştür. Vorikonazol tedavisi gören hastalar muhtemelen buna ilişkin nefrotoksik ilaçlar da kullanmaktadırlar, buna bağlı olarak böbrek işlevlerinde azalma ile sonuçlanan klinik tablolar oluşma ihtimali bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi
Hastalar anormal böbrek fonksiyonlarının ortaya çıkması açısından takip edilmelidir. Bu kontroller özellikle serum kreatinini gibi laboratuvar değerlendirmesini içermelidir.

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

Pediyatrik popülasyon
İki yaşın altındaki pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Vorikonazol iki yaşındaki veya 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 advers reaksiyonlar (SHK dahil)
  Pediyatrik popülasyonda fototoksisite reaksiyonlarının görülme sıklığı daha yüksektir. SHK'ya uzanan bir yayılma olduğundan, bu hasta popülasyonunda sıkı takip ve koruma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

için sıkı önlemlergereklidir. Çocuklarda lentijin veya çillenme gibi güneşe bağlı yaşlanma belirtilerinde, tedavi sonlandırıldıktan sonra bile güneşten korunma ve dermatolojik izleme önerilmektedir.

Profilaksi:
Tedavi ile ilişkili advers olaylar (hepatotoksisite, fototoksisite ve SHK dahil ciddi deri reaksiyonları, ciddi veya uzamış görme bozuklukları ve periostit) görüldüğü takdirde, vorikonazol tedavisi durdurulmalı ve alternatif antifungal ajan kullanımı değerlendirilmelidir.

Fenitoin (CYP2C9 substratı ve potent CYP450 indükleyici)
Fenitoin vorikonazolle birlikte verildiğinde fenitoin düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Beklenen yarar riskten fazla değilse, vorikonazol ve fenitoin birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Efavirenz (CYP450 indükleyici; CYP3A4 inhibitörü ve substratı)
Vorikonazol efavirenzle birlikte verildiğinde, vorikonazol dozu 12 saatte bir 400 mg' a yükseltilmeli ve efavirenz dozu 24 saatte bir 300 mg'a düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2,4.3 ve 4.5)

Glasdegib (CYP3A4 substratı)
Vorikonazolün birlikte uygulanmasının glasdegib plazma konsantrasyonlarını artırması ve QTc uzaması riskini artırması beklenir (bkz. bölüm 4.5). Eşzamanlı kullanımdan kaçınılamazsa, sık EKG takibi önerilir.

Tirozin kinaz inhibitörleri (CYP3A4 substratı)
Vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte uygulanmasının, tirozin kinaz inhibitörü plazma konsantrasyonlarını ve advers reaksiyon riskini artırması beklenir. Eşzamanlı kullanımdan kaçınılamazsa, tirozin kinaz inhibitörü dozunun azaltılması ve yakın klinik takip önerilir (bkz. bölüm 4.5).

Rifabutin (potent CYP450 indükleyici)
Rifabutin vorikonazolle birlikte verildiğinde tam kan sayımı ve rifabutine bağlı advers reaksiyonların (örn. üveit) dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Yarar riskten fazla olmadıkça vorikonazol ve rifabutinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Ritonavir (potent CYP450 indükleyici, CYP3A4 inhibitörü ve substratı)
Vorikonazol ve düşük doz ritonavirin (günde 2 kez 100 mg) birlikte kullanımından, hasta için yarar/risk değerlendirmesi vorikonazol kullanımını haklı göstermedikçe kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Everolimus (CYP3A4 substratı, P-gp substratı)
Vorikonazolün everolimus ile birlikte kullanılması önerilmez. Çünkü vorikonazolün everolimusun konsantrasyonunu önemli ölçüde arttırması beklenir. Halihazırda 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)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZWSCK1-33K0ZBK Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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). 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).

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 221 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. 221 mg sodyum miktarı, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının %11'ine eşittir.

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 özellikle de CYP3A4 tarafından metabolize edilen maddelerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme potansiyeli de vardır. Çünkü vorikonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür, ancak EAA'daki artış substrata bağlıdır (aşağıdaki Tabloya bakınız).

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 ve ivabradin) 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 terapötik sınıfa göre listelenmiştir (günde bir kez "QD" ile günde iki kez "BID" ile günde üç kez uygulanan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12W5J21AG3K0ZMxXuk1CQ2NR3k0YnCy Belge Takip Adresi: https://gwww.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

"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 (↔), altında (↓) ya da üstünde (↑) olmasına dayanmaktadır. Yıldız işareti (*), iki yönlü bir etkileşimi gösterir. EAA_{τ}, EAA_{t} 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.

Tıbbi ürün	**Etkileşim geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Antasitler		
Simetidin (400 mg BID) *[spesifik olmayan CYP450 inhibitörüdür ve mide pH derecesini artırır]*	Vorikonazol C_{maks} ↑ %18 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %23	Doz ayarlaması yok
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.	Tavsiye edilen bir doz ayarlaması bulunmamaktadır. 40 mg ya da daha yüksek dozlarda omeprazol almakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken omeprazol dozunun yarıya indirilmesi tavsiye edilir.
Ranitidin (150 mg BID) *[mide pH derecesini artırır]*	Vorikonazol C_{maks} ve EAA_{τ} ↔	Doz ayarlaması yok
Antiaritmikler		
Digoksin (0,25 mg QD) *[P-gp substratı]*	Digoksin C_{maks} ↔ Digoksin EAA_{τ} ↔	Doz ayarlaması yok
Kinidin *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak kinidin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Antibakteriyeller		
Flukloksasilin *[CYP450 indükleyicisi]*	Önemli ölçüde azalmış vorikonazol plazma konsantrasyonları rapor edilmiştir.	Vorikonazolün flukloksasilin ile birlikte eş zamanlı uygulanmasından kaçınılamazsa, vorikonazol etkinliğindeki olası kaybı izleyin (örn. terapötik ilaç düzeyi izlemi yoluyla); vorikonazol dozunun arttırılması gerekebilir.
Makrolid antibiyotikleri Azitromisin (500 mg QD) Eritromisin (1 g BID) *[CYP3A4 inhibitörü]*	 Vorikonazol C_{maks} ve EAA_{τ} ↔ Vorikonazol C_{maks} ve EAA_{τ} ↔ Vorikonazolün eritromisin ya da azitromisin üzerindeki etkisi bilinmemektedir.	Doz ayarlaması yok
Rifabutin *[güçlü CYP450 indükleyicisi]* 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 EAA_{τ} ↓ %78 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↓ %4 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %32 Rifabutin C_{maks} ↑ %195 Rifabutin EAA_{τ} ↑ %331 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %104 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %87	Beklenen yararın riskten fazla olduğu durumlar dışında vorikonazol ve rifabutinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Vorikonazolün idame dozu intravenöz olarak günde 5 mg/kg'a veya oral olarak günde 200 mg'dan 350 mg'a (40 kg'dan az hastalarda günde 100 mg'dan 200 mg'a) çıkarılabilir (Bkz. Bölüm 4.2). Vorikonazol ve rifabutinin beraber kullanılacağı durumlarda tam kan sayımı ve rifabutin ile ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin (örn. üveit) dikkatlice izlenmesi önerilir.
Rifampisin (600 mg QD) *[güçlü CYP450 indükleyicisi]*	Vorikonazol C_{maks} ↓ %93 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %96	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Anti-kanser ajanlar		
Glasdegib *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün glasdegib plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi ve QTc uzaması riskini artırması olasıdır.	Eşzamanlı kullanımdan kaçınılamazsa, sık EKG takibi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tretinoin *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazol, tretinoin konsantrasyonlarını yükseltebilir ve advers reaksiyon görülme (psödotümör serebri, hiperkalsemi) riskini artırabilir.	Vorikonazol ile tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra tretinoin dozunun ayarlanması önerilir.
Tirozin kinaz inhibitörleri (bunlarla sınırlı olmamak üzere: aksitinib, bosutinib, cabozantinib, seritinib, kobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribosiklib) *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazol, CYP3A4 ile metabolize edilen tirozin kinaz inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir.	Eşzamanlı kullanımdan kaçınılamazsa, tirozin kinaz inhibitörünün dozunun azaltılması ve yakın klinik izleme önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).
Venetoklaks *[CYP3A substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün venetoklaks plazma konsantrasyonunu anlamlı düzeyde yükseltmesi olasıdır.	Başlangıçta ve venetoklaks doz titrasyon fazı sırasında vorikonazol ile birlikte kullanımı **kontrendikedir** (Bkz. Bölüm 4.3). Sabit günlük dozlama sırasında venetoklaks ürün bilgilerinde belirtildiği gibi venetoklaks dozunun azaltılması gereklidir; toksisite belirtilerinin yakından izlenmesi tavsiye edilir.
Vinka Alkaloidleri (bunlarla sınırlı olmamak üzere: 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.
Antikoagülanlar		
Varfarin (30 mg tek doz, 300 mg BID vorikonazol ile birlikte uygulama) *[CYP2C9 substratı]*	Protrombin zamanındaki maksimum artış yaklaşık 2 kat olmuştur.	Protrombin zamanının ya da diğer uygun antikoagülasyon testlerinin yakından izlenmesi tavsiye edilir. Antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.
Diğer oral kumarinler (bunlarla sınırlı olmamak üzere: fenprokumon, asenokumarol) *[CYP2C9 ve CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazol, kumarinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir; bu da prothrombin zamanında artışa neden olabilir.	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Antikonvülzanlar		
Karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlar (bunlarla sınırlı olmamak üzere: fenobarbital, mefobarbital) *[güçlü CYP450 indükleyicileri]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak karbamazepin ve uzun etkili barbitüratların vorikonazol plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde düşürme olasılığı vardır.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Fenitoin *[CYP2C9 substratı ve güçlü CYP450 indükleyicisi]* 300 mg QD 300 mg QD (vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama)*	 Vorikonazol C_{maks} ↓ %49 Vorionazol EAA_{τ} ↓ %69 Fenitoin C_{maks} ↑ %67 Fenitoin EAA_{τ} ↑ %81 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %34 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %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).
Antidiabetikler		
Sülfonilüreler (bunlarla sınırlı olmamak üzere: 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.
Anti-fungaller		
Flukonazol (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü]*	Vorikonazol C_{maks} ↑ %57 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %79 Flukonazol C_{maks} ND Flukonazol EAA_{τ} ND	Bu etkiyi yok edecek azaltılmış vorikonazol ve flukonazol dozu ve/veya sıklığı belirlenmemiştir. Vorikonazol flukonazolden sonra ardışık şekilde kullanılıyorsa vorikonazol ile ilişkili advers olaylar açısından izleme yapılması tavsiye edilir.
Antihistaminikler		
Astemizol *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak astemizol plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)

Bu belge, kişisel elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Terfenadin *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak terfenadin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Anti HIV ajanları		
İndinavir (800 mg TID) *[CYP3A4 inhibitörü ve substratı]*	İndinavir C_{maks} ↔ İndinavir EAA_{τ} ↔ Vorikonazol C_{maks} ↔ Vorikonazol EAA_{τ} ↔	Doz ayarlaması yok
Ritonavir (proteaz inhibitörü) *[güçlü CYP450 indükleyicisi; CYP3A4 inhibitörü ve substratı]* Yüksek doz (400 mg BID)	Ritonavir C_{maks} ve EAA_{τ} ↔ Vorikonazol C_{maks} ↓ %66 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %82	Vorikonazol ve yüksek dozlarda ritonavirin (400 mg ve üstü BID) birlikte uygulanması **kontrendikedir** (Bkz. Bölüm 4.3).
Düşük doz (100 mg BID)*	Ritonavir C_{maks} ↓ %25 Ritonavir EAA_{τ} ↓%13 Vorikonazol C_{maks} ↓ %24 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %39	Hasta için yarar/risk değerlendirmesi vorikonazol kullanımı için gerekçe sağlamadığı takdirde vorikonazol ve düşük dozda ritonavirin (100 mg BID) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.
Diğer HIV Proteaz İnhibitörleri (bunlarla sınırlı olmamak üzere: sakinavir, amprenavir ve nelfinavir)* *[CYP3A4 substratları ve inhibitörleri]*	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır. *İn vitro* çalışmalar, vorikonazolün HIV proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını inhibe edebileceğini, ayrıca vorikonazolün metabolizmasının HIV proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebileceğini göstermektedir.	Tüm ilaç toksisitesi olayları ve/veya etkisizlik açısından dikkatle izleme yapılmalıdır ve doz ayarlaması gerekebilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Efavirenz (nükleozid olmayan bir ters transkriptaz inhibitörü, (NNRTI)) *[CYP450 indükleyicisi; CYP3A4 inhibitörü ve substrat]* Vorikonazol 200 mg BID* ile uygulanan Efavirenz 400 mg QD Efavirenz 300 mg QD, vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama*	Efavirenz C_{maks} ↑ %38 Efavirenz EAA_{τ} ↑ %44 Vorikonazol C_{maks} ↓ %61 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %77 Efavirenz 600 mg QD'ye kıyasla, Efavirenz C_{maks} ↔ Efavirenz EAA_{τ} ↑ %17 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %23 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %7	Vorikonazolün standard dozlarının, 400 mg QD veya daha yüksek efavirenz dozları ile kullanımı **kontrendikedir** (Bkz. Bölüm 4.3). Vorikonazol idame dozu 400 mg BID'e çıkarılır ve efavirenz dozu 300 mg QD'ye düşürülürse vorikonazol efavirenz ile birlikte uygulanabilir. Vorikonazol tedavisi durdurulduğunda, başlangıçtaki efavirenz dozuna geri dönülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).
Diğer non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NNRTI'ler) (bunlarla sınırlı olmamak üzere: 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.
Antipsikotikler		
Lurasidon *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazolün lurasidon plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükseltmesi olasıdır.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Pimozid *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak pimozidin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Anti viraller		
Letermovir *[CYP2C9 ve CYP2C19 indükleyicisi]*	Vorikonazol C_{maks} ↓ %39 Vorikonazol EAA_{0-12} ↓ %44 Vorikonazol C_{12} ↓ %51	Vorikonazolün letermovir ile birlikte uygulanmasından kaçınılamıyorsa, vorikonazol etkinliğinin kaybını izleyiniz.
Benzodiazepinler		
[CYP3A4 substratları] Midazolam (0,05 mg/kg IV tek doz) Midazolam (7,5 mg oral tek doz) Diğer benzodiazepinler (bunlarla sınırlı olmamak üzere: triazolam, alprazolam)	Yayınlanmış bağımsız bir çalışmada, Midazolam $EAA_{0-\infty}$ ↑ 3,7-kat Yayınlanmış bağımsız bir çalışmada, Midazolam C_{maks} ↑ 3,8-kat Midazolam $EAA_{0-\infty}$ ↑ 10,3-kat Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer benzodiazepinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve sedatif etkide uzamaya yol açması olasıdır.	Benzodiazepinlerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Kardiyovasküler ajanlar		
İvabradin *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak ivabradin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici güçlendiriciler		
İvakaftor *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazolün artan advers reaksiyon riski ile ivakaftorun plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi olasıdır.	İvakaftor dozunun azaltılması önerilir.
Ergot türevleri		
Ergot alkaloidleri (bunlarla sınırlı olmamak üzere: ergotamin ve dihidroergotamin) *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün ergot alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve ergotizme yol açma olasılığı vardır.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

GI hareketlilik ajanları		
Sisaprid *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak sisaprid plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Bitkisel ilaçlar		
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 $EAA_{0-\infty}$ ↓ %59	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İmmünosupresanlar		
[CYP3A4 substratları] Siklosporin (Kronik siklosporin tedavisi uygulanan stabil renal transplant alıcılarında)	Siklosporin C_{maks} ↑ %13 Siklosporin EAA_{τ} ↑ %70	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 kesildikten sonra siklosporin düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.
Everolimus *[ayrıca P-gp substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazolün everolimus'un plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükseltmesi olasıdır.	Vorikonazolün everolimus konsantrasyonlarını önemli ölçüde artırması beklendiğinden, vorikonazol ve everolimusun birlikte uygulanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).
Sirolimus (2 mg tek doz)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Sirolimus C_{maks} ↑ 6,6-kat Sirolimus $EAA_{0-\infty}$ ↑ 11-kat	Vorikonazol ve sirolimusun birlikte uygulanması **kontrendikedir** (Bkz. Bölüm 4.3).
Takrolimus (0,1 mg/kg tek doz)	Takrolimus C_{maks} ↑ %117 Takrolimus EAA_t ↑ %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 kesildikten sonra takrolimus düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.
Mikofenolik asit (1 g tek doz) *[UDP-glukuronil transferaz substratı]*	Mikofenolik asit C_{maks} ↔ Mikofenolik asit EAA_t ↔	Doz ayarlaması yok

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Lipid düşürücü ilaçlar/HMG-CoA redüktaz inhibitörleri		
Statinler (örn. lovastatin) *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi ve rabdomiyolize neden olması olasıdır.	Vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinler ile birlikte kullanılmasından kaçınılamazsa, statin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Steroid olmayan seçici mineralokortikoid reseptör (MR) antagonistleri		
Finerenon *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün finerenonun plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükseltmesi olasıdır.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler)		
[CYP2C9 substratları] İbuprofen (400 mg tek doz) Diklofenak (50 mg tek doz)	 S-İbuprofen C_{maks} ↑ %20 S-İbuprofen $EAA_{0-\infty}$ ↑ %100 Diklofenak C_{maks} ↑ %114 Diklofenak $EAA_{0-\infty}$ ↑ %78	NSAİİ'ler ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. NSAİİ'lerin dozunun azaltılması gerekebilir.
Opiyatlar		
Uzun etkili Opiyatlar *[CYP3A4 substratları]* Oksikodon (10 mg tek doz)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Oksikodon C_{maks} ↑ 1,7-kat Oksikodon $EAA_{0-\infty}$ ↑ 3,6-kat	Oksikodonun ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer uzun etkili opiyatların (örn. hidrokodon) 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 opiyatların (örn. sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Solunum depresyonu ve opiyat ile ilişkili diğer advers olaylar açısından uzun süreli ve sık olarak izleme yapılması tavsiye edilir.
Opiyat reseptör antagonistleri		
Naloksegol *[CYP3A4 substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazolün naloksegol plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükseltmesi olasıdır.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)
Oral doğum kontrol hapları		
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	Vorikonazol için olanlara ek olarak oral kontraseptiflerle ilgili advers reaksiyonların izlenmesi önerilir.
Steroidler		
Kortikosteroidler Prednizolon (60 mg tek doz) *[CYP3A4 substratı]*	 Prednizolon C_{maks} ↑ %11 Prednizolon $EAA_{0-\infty}$ ↑ %34	 Doz ayarlaması yok Vorikonazol ve kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi gören hastalar (budesonid ve intranasal kortikosteroidler gibi inhale kortikosteroidler dahil olmak üzere) hem tedavi sırasında hem de vorikonazol tedavisi kesildiğinde, adrenal korteks disfonksiyonu açısından dikkatle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4)
Vazopressin reseptör antagonistleri		
Tolvaptan *[CYP3A substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazolün tolvaptan plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde yükseltmesi olasıdır.	**Kontrendike** (Bkz. Bölüm 4.3)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YiUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
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.

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyonla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 uygulamalıdırlar.

Gebelik dönemi:
Hamile kadınlarda VFEND kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. VFEND'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. VFEND gerekli olmadıkça (anneye olan yararı fetüse olan potansiyel riskten belirgin olarak fazla değilse) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Vorikonazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. VFEND tedavisinin başlangıcında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Yapılan hayvan çalışmalarında dişi ve erkek sıçanlarda fertilitede bozulma görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz.Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VFEND, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta derecede etkiye sahiptir. Bulanıklık, değişmiş/gelişmiş görsel algı ve/veya fotofobi dahil olmak üzere görmede geçici ve geri döndürülebilir değişikliklere neden olabilir. Hastalarda, bu semptomlar görülürken; hastalar araç veya makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli durumlardan kaçınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Vorikonazolün güvenliliği, 2.000' den fazla yetişkin hastadan (terapötik çalışmalardan 1.603 hasta dahil olmak üzere ve ek olarak profilaksi çalışmalarından 270 yetişkin hastadan elde edilen güvenlilik 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 (1.603) ve profilaksi (270) çalışmalarından toplanmış 1.873 yetişkin hastadaki sıklık kategorileri, sistem organ sınıfı açısından listelenmiştir.

Sıklık kategorileri şu şekilde belirtilmiştir: Çok yaygın (≥1/10); Yaygın (≥1/100 ila <1/10); Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); Çok seyrek (<1/10.000) 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)
Yaygın : Skuamöz hücreli karsinom (SHK) (in situ skuamöz hücreli karsinom veya Bowen hastalığı dahil)*,**

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın : Agranülositoz[1], pansitopeni, trombositopeni[2], 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, tremor, hipertoni[3], parestezi, somnolans, baş dönmesini içeren sersemlik hali

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yaygın olmayan : Beyin ödemi, ensefalopati[4], ekstrapiramidal bozukluk[5], periferik nöropati, ataksi, hipoestezi, tat almada bozukluk
Seyrek : Hepatik ensefalopati, Guillain Barre Sendromu, nistagmus

Göz hastalıkları
Çok yaygın : Görmede bozukluk[6]
Yaygın : Retinal kanama
Yaygın olmayan : Optik sinir bozuklukları[7], papilla ödemi[8], 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 zorluğu[9]
Yaygın : Akut respiratuvar disstres 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, hepatit10
Yaygın olmayan : Karaciğer yetmezliği, hepatomegali, kolesistit, kolelitiyazis

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Çok yaygın : Döküntü
Yaygın : Eksfolyatif dermatit, alopesi, makülo-papüler döküntü, prurit, eritem, fototoksisite**
Yaygın olmayan : Stevens Johnson sendromu[8], 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*

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın : Sırt ağrısı
Yaygın olmayan : Artrit, periostit*,**

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın : Akut böbrek yetmezliği, hematüri
Yaygın olmayan : Böbrek tübüler nekrozu, proteinüri, nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın : Pireksi
Yaygın : Göğüs ağrısı, yüz ödemi[11], asteni, ürperme
Yaygın olmayan : İnfüzyon yeri reaksiyonları, grip benzeri hastalık

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

*Bu yan etkiler pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiştir.
** Sıklık kategorisi, İsveç'teki ikincil veri kaynaklarından elde edilen gerçek dünya verilerinin kullanıldığı gözlemsel bir çalışmaya dayanmaktadır.
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) dalgalarının yüksekliğinde azalmaya yol

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW567A-ISAOZ-K4LQ3 Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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)

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 VFEND kesilmelidir.

Uzun süre vorikonazol tedavisi olan hastalarda, çillenme lentigo, aktinik keratoz gibi ışığa duyarlı deri reaksiyonları gelişmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).
Uzun süre vorikonazol tedavisi olan hastalarda, deride skuamöz hücreli karsinom (in situ skuamöz hücreli karsinom veya Bowen hastalığı dahil) bildirilmiştir. Mekanizması belirlenememiştir. (Bkz. Bölüm 4.4).

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 pediyatrik 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 (Bkz. Bölüm 4.4).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar
Sağlıklı kişilerde VFEND'in 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).

Profilaksi
Kanıtlanmış ya da muhtemel İFE öyküsü olmayan erişkin ve adölesan allojenik HKHN alıcılarında primer profilaksi olarak vorikonazol ile itrakonazolün karşılaştırıldığı açık etiketli, karşılaştırmalı, çok merkezli bir çalışmada, vorikonazol kolunda gönüllülerin %39,3'ünde advers olaylar nedeniyle tedavinin kalıcı olarak kesildiği bildirilmiş, itrakonazol kolunda ise bu oran %59,6 olmuştur. Tedavi sırasında ortaya çıkan hepatik advers olaylar, vorikonazol

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 9J0JZWSBZ1AS31OZTXLUIQ3NRS3KOVU Pfizer Ilaç A.Ş. https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

uygulanan 50 gönüllüde (%21,4) ve itrakonazol uygulanan 18 gönüllüde (%7,1) çalışma ilacının kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştur.

Pediyatrik popülasyon
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 pediyatrik hastada araştırılmıştır. Genel olarak pediyatrik hastalarda vorikonazolün güvenliliği profili yetişkin hastalar ile benzer olmuştur. Ancak, klinik çalışmalarda pediyatrik hastalarda yetişkin hastalara oranla karaciğer enzimlerinde artışın daha yüksek sıklıkta advers reaksiyon olarak raporlandığı gözlemlenmiştir (transaminaz yükselmesi pediyatrik hastalarda %14,2 iken yetişkin hastalarda %5,3'tür). Pazarlama sonrası deneyim verileri pediyatrik 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 mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 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 pediyatrik hastalarda meydana gelmiştir. 10 dakika süreli tek bir fotofobi reaksiyonu rapor edilmiştir.

Vorikonazolün bilinen bir antidotu yoktur.

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 SDECD intravenöz çözücünün vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiinfektifler; Sistemik kullanılan antimikotikler; Triazol ve tetrazol 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-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AX53R0ZmIXaK1UQ3NR5Sk0FtUy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler
10 terapötik çalışmanın tümünde tek tek gönüllülerdeki ortalama ve maksimum plazma konsantrasyonlarının medyan değeri sırasıyla 2425 ng/mL (kartiller arası aralık 1.193 ila 4.380 ng/mL) ve 3.742 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 ve bu ilişki profilaksi çalışmalarında araştırılmamıştır.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik
Vorikonazol *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.marneffei* 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZWTGZ1AkSHQZrixXkLUQ2NRSSkDVU, Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

(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 ayrımına 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 ve Aspergillus Türleri	**Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar (MİK) sınır değeri (mg/L)**	
	≤S (Duyarlı)	**>R (Dirençli)**
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Yetersiz kanıt	Yetersiz kanıt
Candida krusei	Yetersiz kanıt	Yetersiz kanıt
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	Yetersiz kanıt	Yetersiz kanıt
Candida için türle ilgili olmayan sınır değerler[3]	Yetersiz kanıt	Yetersiz kanıt
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	Yetersiz kanıt[5]	Yetersiz kanıt[5]
Aspergillus niger	Yetersiz kanıt[5]	Yetersiz kanıt[5]
Aspergillus terreus	Yetersiz kanıt[5]	Yetersiz kanıt[5]
Türle ilgili olmayan sınır değerler[6]	Yetersiz kanıt	Yetersiz kanıt

[1] MİK değerleri Duyarlı/Orta dereceli sınır değerinin üzerinde olan suşlar nadirdir ya da henüz bildirilmemiştir. Bu izolatların tümünde tanıma ve antifungal duyarlılık testleri tekrarlanmalı ve sonuç doğrulandığı takdirde izolat bir referans laboratuara gönderilmelidir. Mevcut direnç sınır değerinin üzerinde MİK ile doğrulanmış izolatlar için klinik yanıta ilişkin kanıt bulunana kadar, bunlar dirençli olarak bildirilmelidir. Aşağıda listelenen türlerin neden olduğu enfeksiyonlarda, MİK'ler epidemiyolojik eşik değerlere eşit veya daha düşük olduğunda %76'lık bir klinik yanıt elde edilmiştir. Bu nedenle, *C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in yabani tip popülasyonları duyarlı kabul edilir.

[2] Bu türler için epidemiyolojik eşik değerleri genel olarak *C. albicans* için olduğundan daha yüksektir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

[3] Türle ilgili olmayan sınır değerler temel olarak FK/FD verilerine dayalı olarak belirlenmiştir ve belirli *Candida* türlerinin MİK dağılımlarından bağımsızdır. Yalnızca belirli sınır değerleri olmayan organizmalar için kullanım içindir.
[4] Teknik belirsizlik alanı 2'dir. Şu yorumla birlikte R olarak bildirilir: "Bazı klinik durumlarda (invazif olmayan enfeksiyon formları) vorikonazol, yeterli maruziyet sağlandığı takdirde kullanılabilir."
[5] Bu türler için epidemiyolojik eşik değerleri genel olarak *A. fumigatus* için olandan bir iki kat daha yüksek seyreltmedir.
[6] Türle ilgili olmayan sınır değerler belirlenmemiştir.

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; graft versus host hastalığı dahil kötü prognoz için risk faktörleri bulunan hastalarda ve özellikle serebral enfeksiyonlarda (normalde nerdeyse %100 mortalite ile ilişkili olan) pozitif sonuçları olan prospektif dizaynlı daha önceki bir çalışmanın bulgularını doğrulamıştır. Çalışmalar, kemik iliği ve solid organ transplantı, hematolojik malignite, kanser ve AİDS 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 370 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 eredikasyonu ile enfeksiyonun klinik belirti ve semptomlarında iyileşme/gelişme olarak tanımlanmıştır. TTS sonraki 12. haftada değerlendirilmeyen hastalar başarısız olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin tamamlanmasından

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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) vorikonazolle 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.

İnvazif Mantar Enfeksiyonu (İFE) için Primer Profilaksi – Kanıtlanmış ya da muhtemel İFE öyküsü olmayan HKHN alıcılarında etkililik

Kanıtlanmış ya da muhtemel İFE öyküsü olmayan erişkin ve adolesan allojenik HKHN alıcılarında yapılan açık etiketli, karşılaştırmalı, çok merkezli bir çalışmada vorikonazol, primer profilaksi olarak itrakonazol ile karşılaştırılmıştır. Başarı, çalışma ilacı profilaksisine HKHN'den sonra 100 gün boyunca (14 gün için süreyle durdurulmaksızın) devam edilebilmesi ve HKHN'den sonra kanıtlanmış ya da muhtemel İFE olmaksızın 180 gün boyunca

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy , Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

sağkalım olarak tanımlanmıştır. Modifiye tedavi amaçlı (MITT) grup 465 allojenik HKHN alıcısını içermiş, hastaların %45'inin AML'sinin olduğu belirtilmiştir. Tüm hastaların %58'i miyeloablatif koşullandırma rejimlerine tabi tutulmuştur. Çalışma ilacıyla profilaksi uygulamasına HKHN'den hemen sonra başlanmıştır: 224'üne vorikonazol ve 241'ine itrakonazol uygulanmıştır. MITT grubunda çalışma ilacı profilaksisinin medyan süresi vorikonazol için 96 gün, itrakonazol için 68 gün olmuştur.

Başarı oranları ve diğer ikincil sonlanım noktaları aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

Çalışmanın Sonlanım Noktaları	**Vorikonazol N=224**	**İtrakonazol N=241**	**Oran farklılıkları ve %95 güven aralığı (GA)**	**P Değeri**
180. günde başarı*	109 (%48,7)	80 (%33,2)	%16,4 (%7,7, %25,1)**	0,0002**
100. günde başarı	121 (%54)	96 (%39,8)	%15,4 (%6,6, %24,2)**	0,0006**
En az 100 günlük çalışma ilacı profilaksisini tamamlayanlar	120 (%53,6)	94 (%39)	%14,6 (%5,6, %23,5)	0,0015
180. güne kadar sağ kalanlar	184 (%82,1)	197 (%81,7)	%0,4 (-%6,6, %7,4)	0,9107
180. güne kadar kanıtlanmış ya da muhtemel İFE gelişenler	3 (%1,3)	5 (%2,1)	-%0,7 (-%3,1, %1,6)	0,5390
100. güne kadar kanıtlanmış ya da muhtemel İFE gelişenler	2 (%0,9)	4 (%1,7)	-%0,8 (-%2,8, %1,3)	0,4589
Çalışma ilacını almaktayken kanıtlanmış ya da muhtemel İFE gelişenler	0	3 (%1,2)	-%1,2 (-%2,6, %0,2)	0,0813

* Çalışmanın birincil sonlanım noktası
** Randomizasyona göre düzeltme yapıldıktan sonra elde edilen oran farklılıkları, %95 GA ve p değerleri

AML'si olan ve miyeloablatif koşullandırma rejimleri uygulanan hastalar için 180. güne kadar breakthrough İFE oranı ve çalışmanın birincil sonlanım noktası (180. günde başarı), aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

AML

Çalışmanın sonlanım noktaları	**Vorikonazol (N=98)**	**İtrakonazol (N=109)**	**Oran farklılıkları ve %95 güven aralığı (GA)**
Breakthrough IFE – 180. gün	1 (%1)	2 (%1,8)	-%0,8 (-%4, %2,4) **
180. günde başarı*	55 (%56,1)	45 (%41,3)	%14,7 (%1,7, %27,7)***

* Çalışmanın birincil sonlanım noktası
** %5 marj kullanılarak eşit etkililik gösterilmiştir
*** Randomizasyona göre düzeltme yapıldıktan sonra elde edilen oran farklılıkları, %95 GA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Miyeloablatif koşullandırma rejimleri

Çalışmanın sonlanım noktaları	Vorikonazol (N=125)	İtrakonazol (N=143)	Oran farklılıkları ve %95 güven aralığı (GA)
Breakthrough İFE – 180. gün	2 (%1,6)	3 (%2,1)	-%0,5 (-%3,7, %2,7) **
180. günde başarı*	70 (%56)	53 (%37,1)	%20,1 (%8,5, %31,7)***

* Çalışmanın birincil sonlanım noktası
** %5 marj kullanılarak eşit etkililik gösterilmiştir
*** Randomizasyona göre düzeltme yapıldıktan sonra elde edilen oran farklılıkları, %95 GA

<u>İFE'nin Sekonder Profilaksisi – Kanıtlanmış ya da muhtemel İFE öyküsü olan HKHN alıcılarındaki etkililik</u>
Vorikonazol, kanıtlanmış ya da muhtemel İFE öyküsü olan erişkin allojenik HKHN alıcılarında yapılan açık etiketli, karşılaştırmasız, çok merkezli bir çalışmada sekonder profilaksi olarak araştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası, HKHN'den sonraki birinci yıl sırasında kanıtlanmış ve muhtemel İFE'nin ortaya çıkma oranı olarak belirlenmiştir. MITT grubu, İFE öyküsü olan 40 hasta içermiştir (31'inde aspergillozis, 5'inde kandidiyazis ve 4'ünde başka İFE tipleri). MITT grubunda çalışma ilacı profilaksisinin medyan süresi 95,5 gün olmuştur.

HKHN'den sonraki birinci yıl sırasında hastaların %7,5'inde (3/40) kanıtlanmış ya da muhtemel İFE'ler gelişmiştir (bir kandidemi, bir skedosporiyozis (her ikisi de önceki İFE'nin relapsları) ve bir zigomikozis). Sağkalım oranı 180. günde %80 (32/40), 1. yılda ise %70 (28/40) olmuştur.

<u>Tedavinin süresi</u>
Klinik çalışmalarda, 705 hastaya 12 haftadan uzun sürelerle vorikonazol tedavisi uygulanmış, 164 hastaya ise 6 ay süreyle vorikonazol verilmiştir.

<u>Pediyatrik popülasyon</u>
2 prospektif, açık etiketli, karşılaştırmasız, 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.

<u>QT Aralığının İncelendiği Klinik Çalışmalar</u>
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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12W56ZHGXKKDZKNKAZOQJCHSIKM, Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/belge-dogrulama

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. Aspergilloz riski olan hastalarda (özellikle lenfatik veya hematopoietik dokuların malign neoplazmı 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. Oral dozun günde iki kez 200 mg'dan günde iki kez 300 mg' a yükseltilmesi, etkiyi (EAAτ), 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.

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 EAAτ sırasıyla %34 ve %24 oranlarında azalır. 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:
İn vitro çalışmalar vorikonazolün karaciğer sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermiştir.

Vorikonazol farmakokinetiğinin bireyler arası değişkenliği yüksektir.
İn 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12W3621Ax53k0ZmxXak1GQ5MR3Sk0YnOy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 200 mg 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 neoplazmı 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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ve genç hastalarda benzer olmuştur ve bu nedenle yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:
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 adolesan 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 (EAAτ) 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 gurubu 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 seviyeleri >2,5 mg/dL)) hastalarda intravenöz vehikül, SBECD, oluşur (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer Bozukluğu:
Oral tek bir dozun (200 mg) 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW5CZ1A:$2k0ZnexXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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 hepatotoksisite gelişmiştir. Sıçan, fare ve köpeklerde vorikonazol minimal adrenal değişikliklere neden olmuştur. Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen preklinik 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 edilenlerden 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 preklinik 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 karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır. SBECD çözücüsünde bulunan bir impüritenin kemirgenlerde karsinojenisite bakımından alkilleyici bir mutajenik madde olabileceği gösterilmiştir. Bu impürite insanlar için karsinojenik potansiyel bir madde olarak düşünülebilinir. 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
Nitrojen

6.2 Geçimsizlikler

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kan Ürünleri ve kısa süreli Konsantre Elektrolit Takviyesi
VFEND tedavisine başlanılmadan önce hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

VFEND 200 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz, çözülmeden önce 30°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

Flakon: Berrak, renksiz, Tip I kristal cam, 30 mL tüp, 20 mm flakon ağzı
Tıpa : 20 mm 4432/50 gri silikonize liyofilizasyon tıpaları veya 20 mm 4432/50 FluroTec+gri silikonize liyofilizasyon tıpaları (temel polimer: klorobütil-isopren)
Üst contalar:
- Kapak: Geçme kapak, polipropilen, 20 mm disk
- Mühür: Alüminyum 3003H-14, dış yüzeyi laklı

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

VFEND 200 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak 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 VFEND çözeltisi elde edilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

10 mg/mL VFEND Konsantre Çözelti için Gerekli Hacimler

Vücut ağırlığı (kg)		VFEND 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 mL (1)	-	8 mL (1)	9 mL (1)
15	-	6 mL (1)	-	12 mL (1)	13,5 mL (1)
20	-	8 mL (1)	-	16 mL (1)	18 mL (1)
25	-	10 mL (1)	-	20 mL (1)	22,5 mL (2)
30	9 mL (1)	12 mL (1)	18 mL (1)	24 mL (2)	27 mL (2)
35	10,5 mL (1)	14 mL (1)	21 mL (2)	28 mL (2)	31,5 mL (2)
40	12 mL (1)	16 mL (1)	24 mL (2)	32 mL (2)	36 mL (2)
45	13,5 mL (1)	18 mL (1)	27 mL (2)	36 mL (2)	40,5 mL (3)
50	15 mL (1)	20 mL (1)	30 mL (2)	40 mL (2)	45 mL (3)
55	16,5 mL (1)	22 mL (2)	33 mL (2)	44 mL (3)	49,5 mL (3)
60	18 mL (1)	24 mL (2)	36 mL (2)	48 mL (3)	54 mL (3)
65	19,5 mL (1)	26 mL (2)	39 mL (2)	52 mL (3)	58,5 mL (3)
70	21 mL (2)	28 mL (2)	42 mL (3)	-	-
75	22,5 mL (2)	30 mL (2)	45 mL (3)	-	-
80	24 mL (2)	32 mL (2)	48 mL (3)	-	-
85	25,5 mL (2)	34 mL (2)	51 mL (3)	-	-
90	27 mL (2)	36 mL (2)	54 mL (3)	-	-
95	28,5 mL (2)	38 mL (2)	57 mL (3)	-	-
100	30 mL (2)	40 mL (2)	60 mL (3)	-	-

VFEND 200 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz, koruyucu içermeyen tek dozluk steril flakondır. 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

VFEND'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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

117/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

29.03.2005 – 09.03.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxS3k0ZmxXak1UQ3NRS3k0YnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys