

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VORİGEN 200 mg IV infüzyon çözeltisi için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vorikonazol 200 mg

Yardımcı maddeler:

2-hidroksipropilbetasiklodekstrin 3200 mg

Sodyum hidroksit

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

VORİGEN infüzyon çözeltisi için tozdur.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

İnvazif aspergillozun tedavisinde,

Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde,

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

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

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

VORİGEN intravenöz formunun içeriğinde bulunan 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin, glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Bu nedenle, kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda VORİGEN i.v. kullanımı kontrendikedir.

Pozoloji

VORİGEN' in 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, vorikonazol tedavisi intravenöz veya oral yoldan verilen özel yükleme doz rejimi ile başlatılmalıdır. Oral biyoyararlanımının yüksek (% 96; bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) olması nedeniyle klinik olarak endike olduğunda intravenöz ve oral uygulamalar arasında geçiş yapmak mümkündür.

Önerilen dozlarla ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıdaki tabloda verilmiştir:

	İntravenöz
<u>Yükleme Doz Rejimi</u> Bütün endikasyonlar için (ilk 24 saat)	Her 12 saatte bir 6 mg/kg
İdame Dozu (ilk 24 saatten sonra)	
Ciddi invazif <i>Candida/Invazif aspergilloz/ Scedosporium ve Fusarium</i> enfeksiyonları/Diğer ciddi mantar enfeksiyonları ^a	Her 12 saatte bir 4 mg/kg

Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi	Her 12 saatte bir 3-4 mg/kg ^b
Özofajiyal <i>Candida</i> enfeksiyonları	Değerlendirilmemiştir.

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

Doz ayarlaması

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

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

Fenitoin ile vorikonazol birlikte kullanılacaksa fenitoin seviyelerinin dikkatli takibi gereklidir.

Fayda zarar ilişkisi fayda yönünde ağır basmadıkça birlikte kullanılmalarından kaçınılmalıdır.

Vorikonazol efavirenzle birlikte verildiğinde, vorikonazol dozu günde 2 kez 400 mg'a yükseltilmeli, efavirenz dozu ise % 50, örneğin 300 mg'a (günde 1 kez) düşürülmelidir.

Vorikonazol ile tedavi kesildiğinde, efavirenzin başlangıç dozuna dönülmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

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

Uygulama şekli:

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

VORİGEN infüzyon çözeltisinin bolus enjeksiyon şeklinde uygulanması önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek Yetmezliği**

VORİGEN intravenöz formunun içeriğinde bulunan 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin, glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Bu nedenle, kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda VORİGEN i.v. kullanımı kontrendikedir.

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

2-hidroksipropilbetasiklodekstrin klerensi böbrek yetmezliği olan hastalarda azalmıştır bu da hastanın daha fazla 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin'e maruziyetine neden olur. Bu hastalarda uygulanan ardışık infüzyonlar 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin'in birikmesine neden olabilir. 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin hemodiyalize edilir.

Karaciğer yetmezliği

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

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

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

	İntravenöz
Yükleme dozu (ilk 24 saat)	Her 12 saatte bir 9 mg/kg
İdame dozu (ilk 24 saatten sonra)	Günde 2 kere 8 mg/kg

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.

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

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

Doz ayarlaması

Eğer hastanın cevabı yetersiz ise intravenöz doz 1 mg/kg'lık basamaklar halinde arttırılmalıdır.

Eğer hasta tedaviyi tolere edemiyorsa doz 1 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

VORİGEN, vorikonazole veya ilaç içindeki herhangi bir bileşene aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Yardımcı madde 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin, glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Bu nedenle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dk' nın altında) VORİGEN kontrendikedir.

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

Vorikonazol ile sirolimusun birlikte kullanılması kontrendikedir, çünkü sağlıklı gönüllülerde vorikonazol, sirolimusun plazma düzeylerinin önemli ölçüde yükselmesine neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

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

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

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

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

Vorikonazolün yüksek doz ritonavir (400 mg/gün ve üzeri) ile birlikte kullanımı ritonavirin bu dozda sağlıklı deneklerde plazma vorikonazol konsantrasyonlarını anlamlı derecede azaltması nedeniyle kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.5 düşük dozlar için bkz. Bölüm 4.4).

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

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

Tedavi süresi:

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

Kardiyovasküler istenmeyen etkiler

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

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

- Konjenital veya konjenital olmayan QT aralığının uzaması
- Kardiyomiyopati, özellikle kalp yetmezliği olduğunda
- Sinüs bradikardisi
- Mevcut semptomatik aritmi
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile birlikte kullanım

Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları, gerekli ise tedavinin başlatılmasından önce ve vorikonazol tedavisi esnasında izlenmelidir ve düzeltilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilen, günlük dozun 4 katına kadar tek doz vorikonazol uygulamasının QT aralığının uzaması üzerinde etkilerini inceleyen bir çalışmada hastalardan herhangi birinde klinik olarak anlamlı olan eşik değerı 500 msn'yi geçen bir aralık gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar

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

Karaciğer toksisitesi

Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisi sırasında altta yatan başka ciddi durumları olan hastalarda (çoğunlukla hematolojik malignite), ciddi karaciğer toksisitesine dair vakalar (klinik hepatit, kolestaz ve ölümlle sonuçlanabilecek fulminan karaciğer yetmezliği) görölmüştür. Teşhis edilebilir diğer risk faktörleri olmayan hastalar arasında hepatit ve sarılık dahil geçici karaciğer reaksiyonları oluşmuştur. Karaciğer disfonksiyonu tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi

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

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

Karaciğer fonksiyonları hem çocuklar hem de erişkinlerde izlenmelidir.

Görme ile ilgili istenmeyen etkiler

Vorikonazolün pazarlama sonrası deneyimlerinde, bulanık görme, optik nörit ve papilla ödemi dahil uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Böbrekle ilgili istenmeyen etkiler

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

Böbrek Yetmezliği

2-hidroksipropilbetasiklodekstrin intravenöz yolla uygulandığında glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Bu nedenle, kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olan şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda VORİGEN i.v. kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Laboratuvar testleri

Hastalarda anormal böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Hasta kontrolü, renal (özellikle serum kreatinin ve karaciğer (özellikle karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin) fonksiyonlarının laboratuvar değerlendirmesini içermelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Pankreatik fonksiyonların takibi

Akut pankreatit riski bulunan çocuk ve yetişkinlerde (örn. yakın zamanda kemoterapi tedavisi uygulanmış hastalar, hematopoetik kök hücre nakli [HSCT] yapılmış hastalar), vorikonazol tedavisi boyunca pankreatit gelişimi takip edilmelidir. Bu klinik durumda, serum amilaz veya lipazın izlenmesi düşünülmelidir.

Dermatolojik reaksiyonlar

Hastalarda, vorikonazol tedavisi sırasında, Stevens-Johnson Sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. Eğer hastalarda döküntü gelişirse, hasta yakından izlenmelidir, lezyonlar ilerlerse VORİGEN kesilmelidir.

Ayrıca vorikonazol, çillenme, lentigo, aktinik keratoz ve psödoporfiri de dahil olmak üzere fototoksosite ile ilişkilendirilmiştir. VORİGEN tedavisi sırasında hastaların uzun süreli veya doğrudan güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınmaları ve uygun olduğunda koruyucu güneş kremi/losyonu veya güneşten koruyucu giysi kullanmaları önerilir.

Uzun süreli kullanım:

180 günden (6 ay) daha uzun süreli kullanım (tedavi veya profilaksi) risk yarar dengesi bakımından dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Hekim, VORİGEN tedavisine kısıtlama gerekip gerekmediğini göz önünde bulundurmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler – Tedavi süresi). VORİGEN tedavisinin uzun dönem kullanılması ile ilgili olarak aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir:

Skvamöz hücreli karsinom (SHK):

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

İskelet sistemi ile ilgili yan etkiler

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

Pediyatrik kullanım

İki yaşın altındaki pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.1 Farmakodinamik zellikler). Vorikonazol iki yaşındaki ve daha büyük pediyatrik hastalarda endikedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme pediyatrik hastalarda daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Çocuklarda ve yetişkinlerde karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Oral biyoyararlanım, 2 ila 12 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda malabsorpsiyon ve düşük vücut ağırlığı nedeniyle kısıtlı olabilir. Bu vakalarda intravenöz vorikonazol önerilmektedir.

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

Metadon (CYP3A4 substratı)

Metadonun artmış plazma konsantrasyonunun QT uzaması dahil olmak üzere bazı toksik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birlikte kullanımı sırasında metadona bağlı gelişebilecek toksisite ve advers olayların dikkatle takibi önerilmektedir. Metadon dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Şekilleri).

Kısa etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı)

Vorikonazolle birlikte verildiklerinde, alfentanil, fentanil ve yapısı alfentanile benzeyen ve CYP3A4 ile metabolize edilen kısa etkili diğer opiyatların (rn. sufentanil) dozunun azaltılması dşnlmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Şekilleri). Alfentanil vorikonazol ile beraber kullanıldığında, alfentanilin yarı ömrünün 4 kat kadar uzamasından ve bağımsız yapılan bir çalışmaya göre vorikonazolün fentanil ile birlikte kullanılmasının fentanilin ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerinde artmaya sebep olduğundan dolayısı, 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 oksikodon ve CYP3A4 ile metabolize olan diğer uzun etkili opiyatların (rneğin hidrokodon) dozunun azaltılması dşnlmelidir. Opiyatlarla ilişkili istenmeyen etkilerin sık aralıklarla izlenmesi gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Şekilleri).

Flukonazol (CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü)

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

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 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Efavirenz (CYP450 indükleyici; CYP3A4 inhibitörü ve substratı)

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

Rifabutin (potent CYP450 indükleyici)

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

Ritonavir (potent CYP450 indükleyici, CYP3A4 inhibitörü ve substratı)

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

Everolimus (CYP3A4 substratı, P-gp substratı)

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

Diğer

Yardımcı madde 2-hidroksipropilbetasiklodekstrinin uzun süreli kullanımının taşıdığı güvenlik riskleri nedeniyle, ürünün 21 günlük kullanım sonrasında, hekim tarafından gerekli değerlendirmenin yapıp, kullanıma devam edip edilmeyeceğinin belirlenmesi gerekmektedir.

Bu tıbbi ürün sodyum ihtiva eder. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vorikonazol, sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve bunların aktivitesini inhibe eder. Bu izoenzimlerin inhibitörleri ya da indükleyicileri vorikonazol plazma konsantrasyonlarını sırasıyla yükseltebilir ya da düşürebilir; ayrıca vorikonazolün CYP450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen maddelerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme potansiyeli de vardır.

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

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

Etkileşim tablosu

Vorikonazol ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmiştir (günde bir kez "QD" ile, günde iki kez "BID" ile, günde üç kez uygulama "TID" ile, 'belirlenmemiş' ise "ND" ile gösterilmiştir). Her bir farmakokinetik parametre için gösterilen okun yönü, geometrik ortalama oranın %90 güven aralığının %80-125 aralığının içinde (\leftrightarrow), altında (\downarrow) ya da üstünde (\uparrow) olmasına dayanmaktadır. Yıldız işareti (*), iki yönlü bir etkileşimi gösterir. EAA_{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.

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

Tıbbi ürün [Etkileşim Mekanizması]	Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)	Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler
Astemizol, sisaprid, pimoziid, kinidin ve terfenadin [CYP3A4 substratları]	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)
Karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlar (örn. fenobarbital, mefobarbital) [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)
Efavirenz (non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü) [CYP450 indükleyicisi; CYP3A4 inhibitörü ve substratı] Vorikonazol 200 mg BID* ile uygulanan Efavirenz 400 mg Günde 1 kez Efavirenz 300 mg QD, vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama*	<p>Efavirenz C_{maks} ↑ %38 Efavirenz EAA_t ↑ %44 Vorikonazol C_{maks} ↓ %61 Vorikonazol EAA_t ↓ %77</p> <p>Efavirenz 600 mg QD'ye kıyasla, Efavirenz C_{maks} ↔ Efavirenz EAA_t ↑ %17</p> <p>Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %23 Vorikonazol EAA_t ↓ %7</p>	<p>Vorikonazolün standart dozları ve 400 mg QD veya daha yüksek efavirenz ile kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).</p> <p>Vorikonazolün idame dozu 400 mg BID'e çıkarılır ve efavirenz dozu 300 mg QD'ye düşürülürse vorikonazol efavirenz ile birlikte uygulanabilir.</p> <p>Vorikonazol tedavisi durdurulduktan sonra efavirenzin başlangıç dozuna geri dönmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).</p>

<p>Ergot alkaloidleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin) [CYP3A4 substratları]</p>	<p>Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün ergot alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve ergotizme yol açma olasılığı vardır.</p>	<p>Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)</p>
<p>Rifabutin [güçlü indükleyicisi] CYP450</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (vorikonazol 350 mg BID ile birlikte uygulama)*</p> <p>300 mg QD (vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama)*</p>	<p>Vorikonazol C_{maks} ↓ %69 Vorikonazol EAA_t ↓ %78</p> <p>Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↓ %4 4 Vorikonazol EAA_t ↓ %32</p> <p>Rifabutin C_{maks} ↑ %195 Rifabutin EAA_t ↑ %331 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %104 104 Vorikonazol EAA_t ↑ %87</p>	<p>Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)</p> <p>Beklenen yarar riskten fazla olduğu durumlar dışında vorikonazol ve rifabutin birlikte kullanılmamalıdır. Vorikonazolün idame dozu intravenöz BID olarak 5 mg/kg'a veya oral BID (40 kg altı hastalarda 100 mg'dan 200 mg oral BID'e) olarak 200 mg'dan 350 mg'a artırılabilir. Vorikonazol ve rifabutin beraber kullanılacağı durumlarda tam kan sayımı ve rifabutin ile ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin (örn. üveit) dikkatlice izlenmesi önerilir.</p>
<p>Rifampisin (600 mg QD) [güçlü indükleyicisi] CYP450</p>	<p>Vorikonazol C_{maks} ↓ %93 Vorikonazol EAA_t ↓ %96</p>	<p>Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)</p>

<p>Ritonavir (proteaz inhibitörü) [güçlü <i>CYP450</i> indükleyicisi; <i>CYP3A4</i> inhibitörü ve substratı]</p> <p>Yüksek doz (400 mg BID)</p> <p>Düşük doz (100 mg BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{maks} ve EAA_t ↔ Vorikonazol C_{maks} ↓ %66 Vorikonazol EAA_t ↓ %82</p> <p>Ritonavir C_{maks} ↓ %25 Ritonavir EAA_t ↓ %13 Vorikonazol C_{maks} ↓ %24 Vorikonazol EAA_t ↓ %39</p>	<p>Vorikonazol ve yüksek dozlarda ritonavirin (400 mg ve üstü BID) birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).</p> <p>Hasta için yarar/risk değerlendirmesi vorikonazol kullanımı için gerekçe sağlamadığı takdirde vorikonazol ve düşük dozda ritonavirin (100 mg BID) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.</p>
<p>St John's Wort [<i>CYP450</i> indükleyicisi; <i>P-gp</i> indükleyicisi] 300 mg TID (tek doz vorikonazol 400 mg ile</p>	<p>Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Vorikonazol $EAA_{0-∞}$ ↓ %59</p>	<p>Kontrendike (bkz. Bölüm 4.3)</p>
<p>Everolimus [<i>CYP3A4</i> substratı, <i>P-gP</i> substratı]</p>	<p>Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün everolimus plazma konsantrasyonunu anlamlı düzeyde yükseltme olasılığı vardır.</p>	<p>Vorikonazol ve everolimusun birlikte uygulanması tavsiye edilmez, çünkü vorikonazolün everolimus konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde yükseltmesi beklenir (bkz. Bölüm 4.4).</p>
<p>Flukonazol (200 mg QD) [<i>CYP2C9</i>, <i>CYP2C19</i> ve <i>CYP3A4</i> inhibitörü]</p>	<p>Vorikonazol C_{maks} ↑ %57 Vorikonazol EAA_t ↑ %79 Flukonazol C_{maks} ND Flukonazol EAA_t ND</p>	<p>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.</p>

<p>Fenitoin [<i>CYP2C9 substratı ve güçlü CYP450 indükleyicisi</i>]</p> <p>300 mg QD</p> <p>300 mg QD (vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama)*</p>	<p>Vorikonazol C_{maks} ↓ %49 Vorikonazol EAA_t ↓ %69</p> <p>Fenitoin C_{maks} ↑ %67 Fenitoin EAA_t ↑ %81 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %34 Vorikonazol EAA_t ↑ %39</p>	<p>Yarar riske göre ağır basmıyorsa vorikonazol ve fenitoinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Fenitoin plazma düzeylerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.</p> <p>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).</p>
<p>Antikoagülanlar</p> <p>Varfarin (30 mg tez doz, 300 mg BID vorikonazol ile birlikte uygulama) [<i>CYP2C9 substratı</i>]</p> <p>Diğer oral kumarinler (örn. fenprokumon, asenokumarol) [<i>CYP2C9 ve CYP3A4 substratları</i>]</p>	<p>Protrombin zamanındaki maksimum artış yaklaşık 2 kat olmuştur</p> <p>Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazol kumarinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir; bu da protrombin zamanında artışa neden olabilir.</p>	<p>Protrombin zamanının ya da diğer uygun antikoagülasyon testlerinin yakından izlenmesi tavsiye edilir. Antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.</p>
<p>Benzodiazepinler (örn. midazolam, triazolam, alprazolam) [<i>CYP3A4 substratları</i>]</p>	<p>Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen benzodiazepinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve sedatif etkide uzamaya yol açma olasılığı vardır.</p>	<p>Benzodiazepinlerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.</p>

<p>Immünoşupresanlar [CYP3A4 substratları]</p> <p>Sirolimus (2 mg tek doz)</p> <p>Sikloşporin (Kronik sikloşporin tedavisi uygulanan stabil renal</p>	<p>Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada,</p> <p>Sirolimus C_{maks} ↑ 6.6 kat Sirolimus $EAA_{0-\infty}$ ↑ 11 kat</p> <p>Sikloşporin C_{maks} ↑ % 13</p>	<p>Vorikonazol ve sirolimusun birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).</p> <p>Sikloşporin kullanmakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine</p>
<p>transplant alıcılarında)</p> <p>Takrolimus (0.1 mg/kg tek doz)</p>	<p>Sikloşporin EAA_{τ} ↑ % 70</p> <p>Takrolimus C_{maks} ↑ % 117 Takrolimus EAA_{τ} ↑ % 221</p>	<p>başlanırken sikloşporin dozunun yarıya indirilmesi ve sikloşporin düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Sikloşporin düzeylerinde yükselme nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. <u>Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra sikloşporin düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.</u></p> <p>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. <u>Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra takrolimus düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.</u></p>

<p>Uzun Etkili Opiyatlar [CYP3A4 substratları]</p> <p>Oksikodon (10 mg tek doz)</p>	<p>Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Oksikodon C_{maks} ↑ 1.7 kat Oksikodon $EAA_{0-\infty}$ ↑ 3.6 kat</p>	<p>Oksikodonun ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer uzun etkili opioidlerin (örn. hidrokodon) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Opiyat ile ilişkili advers olaylar açısından sıklıkla izleme yapılması gerekebilir.</p>
<p>Metadon (32-100 mg QD) [CYP3A4 substratı]</p>	<p>- metadon (aktif) C_{maks} ↑ %31 R- metadon (aktif) EAA_t ↑ %47 S- metadon C_{maks} ↑ %65 - metadon EAA_t ↑ %103</p>	<p>Metadon ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından (QT uzaması dahil) sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. Metadon dozunun azaltılması gerekebilir.</p>
<p>Steroid Dışı Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ'ler) [CYP2C9 substratları]</p> <p>İbuprofen (400 mg tek doz) Diklofenak (50 mg tek doz)</p>	<p>S-İbuprofen C_{maks} ↑ %20 S-İbuprofen $EAA_{0-\infty}$ ↑ %100</p> <p>Diklofenak C_{maks} ↑ %114 Diklofenak $EAA_{0-\infty}$ ↑ %78</p>	<p>NSAİİ'ler ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. NSAİİ'lerin dozunun azaltılması gerekebilir.</p>
<p>Omeprazol (40 mg QD)* [CYP2C19 inhibitörü; CYP2C19 ve CYP3A4 substratı]</p>	<p>Omeprazol C_{maks} ↑ %116 Omeprazol EAA_t ↑ %280 Vorikonazol C_{maks} ↑ %15 Vorikonazol EAA_t ↑ %41</p> <p>Vorikonazol, CYP2C19 substratları olan diğer proton pompası inhibitörlerini de inhibe edebilir ve bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir.</p>	<p>Vorikonazolde doz ayarlaması tavsiye edilmez.</p> <p>40 mg ya da daha yüksek dozlarda omeprazol almakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken omeprazol dozunun yarıya indirilmesi tavsiye edilir.</p>

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

Diğer HIV Proteaz İnhibitörleri (örn. sakinavir, amprenavir ve nelfinavir)* [CYP3A4 substratları ve inhibitörleri]	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır. <i>In vitro</i> 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.
Diğer non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NNRTI'ler) (örn. delavirdin, nevirapin)* [CYP3A4 substratları, inhibitörleri ya da CYP450 indükleyicileri]	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır. <i>In vitro</i> çalışmalar, vorikonazolün metabolizmasının NNRTI'ler tarafından inhibe edilebileceğini ve vorikonazolün NNRTI'lerin metabolizmasını inhibe edebileceğini göstermektedir. Efavirenzin vorikonazol üzerindeki etkisi hakkındaki bulgular, vorikonazolün metabolizmasının bir NNRTI tarafından indüklenebileceğini düşündürmektedir.	Tüm ilaç toksisitesi olayları ve/veya etkisizlik açısından dikkatle izleme yapılmalıdır ve doz ayarlaması gerekebilir.
Simetidin (400 mg BID) [spesifik olmayan CYP450 inhibitörüdür ve mide pH derecesini artırır]	Vorikonazol C_{maks} ↑ %18 Vorikonazol EAA_t ↑ %23	Doz ayarlaması yok
Digoksin (0.25 mg QD) [P-gp substratı]	Digoksin C_{maks} ↔ Digoksin EAA_t ↔	Doz ayarlaması yok
Indinavir (800 mg TID) [CYP3A4 inhibitörü ve substratı]	Indinavir C_{maks} ↔ Indinavir EAA_t ↔ Vorikonazol C_{maks} ↔ Vorikonazol EAA_t ↔	Doz ayarlaması yok

<p>Makrolid antibiyotikleri</p> <p>Eritromisin (1 g BID) [CYP3A4 inhibitörü]</p> <p>Azitromisin (500 mg QD)</p>	<p>Vorikonazol C_{maks} ve $EAA_t \leftrightarrow$</p> <p>Vorikonazol C_{maks} ve $EAA_t \leftrightarrow$</p> <p>Vorikonazolün eritromisin ya da azitromisin üzerindeki etkisi bilinmemektedir.</p>	<p>Doz ayarlaması yok</p>
<p>Mikofenolik asit (1 g tek doz) [UDP-glukuronil transferaz substratı]</p>	<p>Mikofenolik asit $C_{maks} \leftrightarrow$ Mikofenolik asit $EAA_t \leftrightarrow$</p>	<p>Doz ayarlaması yok</p>
<p>Prednizolon (60 mg tek doz) [CYP3A4 substratı]</p>	<p>Prednizolon $C_{maks} \uparrow \%11$ Prednizolon $EAA_{0-\infty} \uparrow \%34$</p>	<p>Doz ayarlaması yok</p>
<p>Ranitidin (150 mg BID) [mide pH derecesini artırır]</p>	<p>Vorikonazol C_{maks} ve $EAA_t \leftrightarrow$</p>	<p>Doz ayarlaması yok</p>

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

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

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

Gebelik dönemi:

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

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

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

Vorikonazol kullanırken hastaların gece araç kullanmamaları önerilir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Vorikonazolün güvenliliği, 2000' den fazla yetişkin hastadan (terapötik çalışmalardan 1603 hasta dahil olmak üzere ve ek olarak profilaksi çalışmalarından 270 yetişkin hastadan) elde edilen 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.

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

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

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

Sıklık kategorileri şu şekilde belirtilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ 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)

Bilinmiyor : Skuamöz hücreli karsinom (SHK)*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Agranülositoz¹, pansitopeni, trombositopeni², anemi, lökopeni

Yaygın olmayan: Kemik iliği yetmezliği, lenfadenopati, eozinofili

Seyrek : Disemine intravasküler koagülasyon (DIK)

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 : Hipokalemi, hipoglisemi, hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Halüsinasyon, konfüzyon, depresyon, anksiyete, ajitasyon, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Konvülziyon, senkop, baş dönmesi, titreme, hipertoni³, parestezi, somnolans

Yaygın olmayan : Beyin ödemi, ataksi, ensefalopati⁴, ekstrapiramidal sendrom⁵, periferik nöropati, hipoestezi, tat almada bozulma

Seyrek : Guillain-Barre Sendromu, hepatik ensefalopati, nistagmus

Göz hastalıkları

Çok yaygın : Görmede bozukluk⁶

Yaygın : Retinal kanama

Yaygın olmayan : Blefarit, optik sinir bozuklukları⁷, papilla ödemi⁸, okülogirasyon kriz, siklerit, diplopi

Seyrek : Korneada opaklaşma, optik atrofi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Vertigo, hipoakuzi, tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Aritmi, supraventriküler taşikardi, bradikardi

Yaygın olmayan : Ventriküler fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT uzaması, supraventriküler taşikardi

Seyrek : Torsades de pointes, atrioventriküler (A-V) tam blok, yan dal bloğu, nodalritim

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipotansiyon, flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit, lenfanjit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın : Solunum zorluğu⁹

Yaygın : Akut solunum zorluğu sendromu, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı

Yaygın : Dudak iltihabı, dispepsi, dış eti iltihabı, kabızlık

Yaygın olmayan: Duodenit, gastroenterit, dil iltihabı, pankreatit, dilde ödem, peritonit

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 : Eksfoliyatif dermatit, alopesi, makülo-papüler döküntü, prurit, eritem

Yaygın olmayan: Stevens Johnson Sendromu, fototoksisite, purpura, ürtiker, alerjik dermatit, papüler döküntü, maküler döküntü, egzema

Seyrek : Toksik epidermal nekroliz, anjiyoödem, aktinik keratoz*, psödoporfiri, eritema multiforme, psöriazis, ilaç döküntüsü

Bilinmiyor : Kutanöz lupus eritematozus*, çillenme*, lentigo*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın : Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Artrit

Bilinmiyor : Periostit*

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın : Akut böbrek yetmezliği, hematüri

Yaygın olmayan : Böbrek tübüler nekrozu, nefrit, proteinüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın : Pireksi

Yaygın : Göğüs ağrısı, yüz ödemi¹¹, asteni, ürperme

Yaygın olmayan : İnfüzyon yeri reaksiyonları, grip benzeri hastalık

Laboratuvar bulguları

Yaygın : Kan kreatinin düzeyinin artışı

Yaygın olmayan : Kandaki üre miktarında artış, kandaki kolesterol miktarında artış

*Bu yan etkiler vorikonazolün pazarlama sonrası deneyimlerinde bildirilmiştir.

1. Febril nötropeni ve nütropeni 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 ile tedaviye bağlı görme bozuklukları (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 tamamıyla 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 dönem sekeller görülmez. Görme bozuklukları yüksek plazma düzeyleri ve/veya dozları ile ilişkili olabilir.

Vorikonazolün pazarlama sonrası deneyimlerinde, uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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

Dermatolojik reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisi alan hastalarda dermatolojik reaksiyonlar 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 yaygın olmayan Stevens-Johnson Sendromu, (yaygın olmayan), toksik epidermal nekroliz (seyrek) ve eritema multiforme (seyrek) dahil ciddi deri reaksiyonları gelişmiştir.

Eğer hastalarda döküntü görülürse, hasta yakından izlenmelidir, lezyonlar ilerlerse VORİGEN kesilmelidir. Uzun süre vorikonazol tedavisi olan hastalarda, çillenme lentigo, aktinik keratoz gibi ışığa duyarlı deri reaksiyonları gelişmiştir.

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

Karaciğer fonksiyon testleri

Vorikonazol klinik programında >3 X ULN transaminaz yükselmelerinin (bir advers olay oluşturması şart değil) toplam insidansı, terapötik ve profilaksi amaçlı vorikonazol ile tedavi edilen hastaların toplamında, yetişkin hastalarda %18.0 (319/1768) ve pediatrik hastalarda %25.8 (73/283) olmuştur. Karaciğer fonksiyon test anomalileri yüksek plazma düzeyleri ve/veya dozlarıyla ilişkili olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerin çoğu tedavi sırasında doz ayarlaması yapılmadan veya tedavinin kesilmesini de içeren doz ayarlamalarıyla çözülmüştür.

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

Pediyatrik kullanım

Vorikonazolün güvenliliği, klinik çalışmalarda 2 - <12 (169) ve 12- < 18 (119) yaşındaki profilaksi (183) ve terapötik (105) amaçla olmak üzere toplam 288 hastada araştırılmıştır. Vorikonazolün güvenliliği ayrıca 2 - < 12 yaş arası tıbbi amaçlı ilaca erken erişim programında 158 ek 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 artışım daha yüksek sıklıkta advers reaksiyon olarak raporlandığı gözlemlenmiştir (transaminaz yükselmesi pediyatrik hastalarda %14.2 iken yetişkin hastalarda %5.3'dür). 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)

Vorikonazolün pazarlama sonrası deneyimlerinde çocuk hastalarda pankreatit rapor edilmiştir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 (TÜFAM)'ne 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, doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavilerle iyileştirilmesi önerilir.

Vorikonazol 121 mL/dk. lık bir klerensle hemodiyaliz edilir. Doz aşımında hemodiyaliz uygulanması vorikonazolün vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanımlı antimikotik – Triazol türevi

ATC kodu: J02AC03

Etki mekanizması:

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

Mikrobiyoloji

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 fungusid 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* fungusid 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.marneffeii* 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, *Histoplasma capsulatum* için *in vitro* aktivite göstermiştir. Bu suşların büyük çoğunluğu 0.05 - 2 mikrogram/ml aralığındaki vorikonazol konsantrasyonlarında inhibe olmuştur.

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

Sınır Değerler

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

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

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

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

EUCAST tarafından belirlenmiş olan sınır değerler

Candida Türleri	MİK sınır değeri (mg/L)	
	≤S (Duyarlı)	>R (Dirençli)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida glabrata</i> ²	Yetersiz kanıt	
<i>Candida krusei</i> ³	Yetersiz kanıt	
Diğer <i>Candida spp.</i> ⁴	Yetersiz kanıt	

¹ MİK değerleri Duyarlı (S) sınır değerinin üzerinde olan suşlar nadirdir ya da henüz bildirilmemiştir. Bu izolatların tümünde tanıma ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrarlanmalı ve sonuç doğrulandığı takdirde izolat bir referans laboratuara gönderilmelidir.

² Klinik çalışmalarda, *C. glabrata* enfeksiyonları olan hastalarda vorikonazole yanıt *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e kıyasla %21 daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, bu azalmış yanıt ile yükselmiş MİK değerleri arasında korelasyon saptamamıştır.

³ Klinik çalışmalarda, *C. krusei* enfeksiyonlarında vorikonazole yanıt *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, EUCAST analizi için yalnızca 9 vaka mevcut olduğundan, *C. krusei* için klinik sınır değerlerin belirlenmesi için kanıtlar halen yetersizdir.

⁴ EUCAST, vorikonazol için türle ilgili olmayan sınır değerler belirlememiştir.

Klinik Deneyim

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

Aspergillus enfeksiyonları - kötü prognozlu aspergilloz hastalarında etkinlik:

Vorikonazolün primer akut invazif aspergilloz tedavisinde konvansiyonel amfoterisin B ile kıyaslamalı etkinliği ve sağ kalım faydası, 12 hafta süreyle tedavi uygulanan 277 immünokompromize hasta 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 ilaçla tedavi edilen hastalarda bu oran %31 olmuştur. Vorikonazol için 84 günlük sağ kalım oranı, karşılaştırma ilaç ile elde edilen sağ kalım oranından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir.

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

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

Non-nötropenik hastalarda kandidemi: Vorikonazolün primer kandidemi tedavisinde amfoterisin B ve ardından flukonazol rejimiyle kıyaslamalı etkinliği, açık ve karşılaştırmalı bir çalışmayla gösterilmiştir. Belgelenmiş kandidemisi bulunan 377 non-nötropenik hasta (12 yaşından büyük) çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların 248'ine vorikonazol tedavisi verilmiştir. Vorikonazol grubundaki 9 hasta ve amfoterisin B ve ardından flukonazol grubundan 5 hastada da ayrıca mikolojik olarak kanıtlanmış derin doku enfeksiyonu vardır. Böbrek yetmezliği olan hastalar bu çalışma dışında bırakılmıştır. Her bir tedavi

kolunda medyan tedavi süresi 15 gündür. Primer analizde çalışma görülmeden DRC (Veri değerlendirme komisyonu) tarafından değerlendirilen başarılı cevap tedavinin bitiminden (TTS) sonraki 12 haftada kan ve enfekte olmuş derin dokulardaki *Candida* eradikasyonu ile enfeksiyonun klinik belirti ve semptomlarında iyileşme/gelişme olarak tanımlanmıştır. TTS sonraki 12. haftada değerlendirilmeyen hastalar başarısız olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin tamamlanmasından sonraki (TTS) 12. haftada yapılan analizde, her iki tedavi kolundaki hastaların %41'inde başarılı yanıt görülmüştür.

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

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

Ciddi refrakter *Candida* enfeksiyonları:

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

Scedosporium ve *Fusarium* enfeksiyonları:

Vorikonazolün aşağıdaki nadir fungal patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

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

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

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

Tedavinin süresi

Klinik çalışmalarda, 561 hastaya 12 haftadan uzun sürelerle vorikonazol tedavisi uygulanmış, 136 hastaya ise 6 ay süreyle vorikonazol verilmiştir.

Pediyatrik hastalarda deneyim

2 prospektif, açık etiketli, karşılaştırmaz, çok merkezli klinik çalışmada, yaşları 2 ila < 18 arasındaki 53 pediyatrik hasta tedavi edilmiştir. Çalışmaların birinde, 14'ü kanıtlanmış veya olası invazif aspergillozlu (İA) ve MITT etkililik analizine katılmış olmak üzere 31 kanıtlanmış veya olası invazif aspergillozlu (İA) hasta kaydedilmiştir. İkinci çalışmada 17'si MITT etkililik analizine katılmış olmak üzere kandidemi dahil invazif kandidiyazisli ve primer veya kurtarma tedavisi gerekli olmuş özofajiyal kandidiyazisli 22 hasta kaydedilmiştir. İA'lı hastalar için 6 haftada global yanıtın toplam oranı % 64.3 (9/14) olmuştur. 2- < 12 yaş arası hastalarda global yanıt oranı %40 (2/5), 12- < 18 yaş arasındaki hastalarda ise % 77.8 (7/9)'dir. İnvazif kandidiyazisli hastalarda toplam global yanıt oranı tedavinin sonunda %85.7 (6/7) ve özofajiyal kandidiyazisli hastalar için global yanıt oranı tedavinin sonunda %70 (7/10)'dir. Toplam yanıt oranı

(invazif kandidiyazis ve özofajiyal kandidiyazis birlikte) 2 - < 12 yaş için %88.9, 12- < 18 yaş için %62.5 olmuştur.

QT Aralığının İncelendiği Klinik Çalışmalar

Sağlıklı gönüllülerdeki QT aralığının etkisini değerlendirmek üzere, vorikonazol ve ketokonazolün üç oral dozuyla plasebo kontrollü, randomize, tek dozlu, çapraz bir çalışma gerçekleştirilmiştir. 800, 1200 ve 1600 mg vorikonazol için başlangıç noktasına kıyasla plaseboya göre ayarlanmış ortalama maksimum QT_c artışları sırasıyla 5.1, 4.8 ve 8.2 milisaniye, 800 mg ketokonazol için ise 7.0 milisaniye olmuştur. Grupların hiçbirinde ve hiçbir gönüllüde başlangıca kıyasla 60 milisaniye ya da üzerinde bir QT_c artışı görülmemiştir. Hiçbir gönüllüde klinik açıdan potansiyel olarak anlamlı kabul edilen 500 milisaniyelik eşik değerinin üstünde bir aralık görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Farmakokinetik Karakteristikler

Vorikonazolün çözünürlüğünü artırmak üzere, VORİGEN' in her bir 200 mg'lık dozu 3200 mg 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin içerir.

2-hidroksipropilbetasiklodekstrin

VORİGEN intravenöz formülasyonun içeriğinde yer alan 2-hidroksipropilbetasiklodekstrinin farmakokinetik profili, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda 1-2 saatlik kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir ve birbirini izleyen günlük dozlar sonrasında vücutta birikmez. Sağlıklı bireylerde ve hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 8 g dozdaki 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin büyük bir kısmı (> % 85) idrarla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, günde toplam doz 250 mg/kg üzerindeki intravenöz VORİGEN uygulaması sonrası 2-hidroksipropilbetasiklodekstrinin klirensi düşer ve 2-hidroksipropilbetasiklodekstrine maruziyet artar. Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü sırasıyla yaklaşık 2-, 4-, ve 6 kat artar. Bu hastalarda, birbirini izleyen infüzyonlar sonrası kararlı duruma ulaşıncaya kadar 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin birikimi olabilir. 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin hemodiyaliz ile uzaklaştırılır.

Vorikonazolün farmakokinetiği sağlıklı bireylerde, özel topluluklarda ve hastalarda araştırılmıştır.

Emilim:

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

Oral dozun günde iki kez 200 mg'dan günde iki kez 300 mg' a yükseltilmesi, etkiyi (EAA), yaklaşık olarak ortalama 2.5 kat arttırmıştır. 200 mg (ya da vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalar için 100 mg) oral idame dozu, 3 mg/kg IV uygulamaya benzer bir vorikonazol maruziyeti sağlamaktadır. 300 mg (ya da vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalar için 150 mg) oral idame dozu, 4 mg/kg IV uygulamaya benzer bir maruziyet sağlamaktadır.

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

Gastrik pH'nın değişmesi, vorikonazol emilimini değiştirmez.

Dağılım:

Vorikonazolün kararlı durum dağılım hacmi 4.6 L/kg olarak tahmin edilmektedir, bu da dokulara yaygın dağılımı göstermektedir. Plazma proteinlerine bağlanmanın % 58 olduğu tahmin edilmektedir.

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

Biyotransformasyon:

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

Vorikonazol farmakokinetiğinin bireyler arası değişkenliği yüksektir.

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

Vorikonazolün en önemli 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'sinden 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 hematopoitik 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 herhangi bir anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Klinik programda, cinsiyete bağlı olarak herhangi bir doz ayarlaması yapılmamıştır. Erkek ve kadınlarda görülen güvenilirlik 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 güvenilirlik profili yaşlı ve genç hastalarda benzer olmuştur ve bu nedenle yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Çocuklar:

Çocuk ve adölesan hastalarda tavsiye edilen dozlar, 2-<12 yaşlarındaki 112 immün yetmezliği olan pediyatrik hastanın ve 12- <17 yaşlarındaki 26 immün yetmezliği olan adölesan hastanın yer aldığı popülasyonun farmakokinetik analiz verilerine dayanmaktadır. Günde iki kez 3, 4, 6, 7 ve 8 mg/kg olarak uygulanan çoklu intravenöz dozlar ve günde iki kez 4 mg/kg, 6 mg/kg ve 200 mg olarak uygulanan çoklu oral dozlar (oral süspansiyon için toz formülasyonu kullanılarak), 3 pediyatrik farmakokinetik çalışmasında değerlendirilmiştir. Günde iki kez olmak üzere 1. günde 6 mg/kg IV olarak uygulanan intravenöz yükleme dozlarının ardından günde iki kez 4 mg/kg intravenöz doz ve günde iki kez 300 mg oral tablet uygulaması, bir adölesan farmakokinetik çalışmasında değerlendirilmiştir. Pediyatrik hastalarda gözlenen gönüllüler arası değişkenlik erişkinlere kıyasla daha büyük olmuştur.

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

IV idame dozunun yetişkinlere kıyasla pediyatrik hastalarda daha yüksek olması pediyatrik hastalarda eliminasyon kapasitesinin daha yüksek olduğunu gösterir. Bunun sebebi pediyatrik hastalardaki karaciğer kütlesi / vücut kütlelerinin 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 adölesanlarda 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 adölesanların çocuklar için belirlenen dozları almaları gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek Bozukluğu:

Sağlıklı bireylerde ve böbrek yetmezliği (hafif-orta-ciddi) bulunan hastalarda 8 g dozda 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin'in büyük kısmı (>%85) idrar ile elimine edilir. Renal fonksiyonları bozuk hastalarda 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin'in klerensi azalır ve hasta daha yüksek oranda 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin maruziyeti yaşar. Hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin yarılanma ömürleri sırasıyla 2,4 ve 6 kat artar. Bu hastalarda ardışık infüzyonlar plato fazına ulaşmadan 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin birikimine neden olabilir. 2-hidroksipropilbetasiklodekstrin hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer Bozukluğu:

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

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

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişki

10 terapötik çalışmada, ortalama ve maksimum plazma konsantrasyonlarının medyanları, çalışmadaki her bir hasta için sırasıyla 2425 nanog/ml (grup içi aralık 1193 ila 4380 nanog/ml) ve 3742 nanog/ml (grup içi aralık 2027 ila 6302 nanog/ml) olarak bulunmuştur. Terapötik çalışmalarda ortalama, maksimum ve minimum plazma vorikonazol konsantrasyonları ile etkililik arasında pozitif bir ilişki saptanmamıştır.

Klinik çalışma verilerinin Farmakokinetik-Farmakodinamik analizleri sonucunda, plazma vorikonazol konsantrasyonları ile hem karaciğer fonksiyon testi anormallikleri hem de görme bozuklukları arasında pozitif ilişki tanımlanmıştır.

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 hepatotoksosite gelişmiştir. Sıçan, fare ve köpeklerde vorikonazol minimal adrenal değişikliklere neden olmuştur. Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, genotoksosite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen prelinik veriler, insana yönelik özel herhangi bir zarara işaret etmemiştir.

Üreme çalışmalarında, insanda terapötik dozlarda elde edilene eşit dozlarda sistemik maruziyetlerde, sıçanlarda vorikonazolün teratojenik ve tavşanlarda embriyotoksik olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda pre ve post natal gelişim çalışmalarında, insanlarda terapötik dozlarla elde edilenden daha düşük maruziyetlerde, vorikonazol gebelik ve doğum süresini uzatmış, maternal mortalite ile sonuçlanan distosiye neden olmuş ve sıçan yavrularının perinatal sağ kalım 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.

2-hidroksipropilbetasiklodekstrin

Tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, üreme ve gelişme toksisitesi için yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen klinik olmayan veriler, insanlara yönelik özel bir risk olmadığını göstermektedir. Bir sıçan karsinogenesisite çalışmasında 2-hidroksipropilbetasiklodekstrinin kalın bağırsak adenokarsinomuna ve ekzokrin pankreatik adenokarsinomuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular benzer bir fare karsinogenesisite çalışmasında gözlenmemiştir. Kalın bağırsak adenokarsinomlarının klinik ilgisi düşüktür, ekzokrin pankreatik adenokarsinomlarının mekanizması ise insanlarla ilişkili düşünülmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

2-hidroksi propilbetasiklodekstrin

Sodyum Hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

Kan Ürünleri veya kısa süreli Konsantre Elektrolit Takviyesi

VORİGEN, ayrı yollardan iki infüzyon olsa dahi, herhangi bir kan ürünüyle veya kısa süreli konsantre elektrolit takviyesi ile eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır. VORİGEN tedavisine başlanılmadan önce hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Total Parenteral Beslenme (TPB)

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

VORİGEN, %4.2'lik Sodyum bikarbonat infüzyonu ile seyreltilmemelidir. Diğer konsantrasyonlardaki çözelti ile geçimli olup olmadığı bilinmemektedir.

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

VORİGEN IV İnfüzyon Çözeltisi için Toz çözülmeden önce 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

Toz eritildikten sonra hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmıyacaksa, 2°C-8°C arasında (buzdolabında) 24 saate kadar muhafaza edilebilir. Toz eritildikten sonra uygun bir infüzyon çözeltilisi ile sulandırılması gerekir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ml Tip I şeffaf cam flakon, 20 mm liyofilize gri bromobütıl kauçuk tıpa ve 20 mm flip-off alüminyum kapak ile sunulmuştur.

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

VORİGEN IV 200 mg İnfüzyon Çözeltilisi için Toz tek kullanımlık flakonlar halinde piyasaya sunulmuştur. Beher ml'sinde 10 mg vorikonazol içeren berrak çözeltili elde etmek için, flakon içeriğini 20ml'ye tamamlayacak şekilde 19 ml 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 çözeltili atılmalıdır. Sadece partikül içermeyen, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Uygulama için, gerekli hacimdeki sulandırılmış çözeltili (tablo aşağıdadır) tavsiye edilen uyumlu bir infüzyon çözeltilisine (detayları aşağıdadır) ilave edilir ve gereksinime göre 0.5-5mg/ml konsantrasyondaki VORİGEN çözeltilisi elde edilir.

10 mg/ml VORİGEN Konsantre Çözeltili için Gerekli Hacimler

Vücut ağırlığı (kg)	VORİGEN Konsantre Çözeltili (10 mg/ml) hacmi:				
	3 mg/kg doz (flakon sayısı)	4 mg/kg doz (flakon sayısı)	6 mg/kg doz (flakon sayısı)	8 mg/kg doz (flakon sayısı)	9 mg/kg doz (flakon sayısı)
10	-	4.0 ml (1)	-	8.0 ml (1)	9.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	12.0 ml (1)	13.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	16.0 ml (1)	18.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	20.0 ml (1)	22.5 ml (2)
30	9.0 ml (1)	12.0 ml (1)	18 ml (1)	24.0 ml (2)	27.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14.0 ml (1)	21 ml (2)	28.0 ml (2)	31.5 ml (2)
40	12 ml (1)	16.0 ml (1)	24 ml (2)	32.0 ml (2)	36.0 ml (2)
45	13.5 ml (1)	18.0 ml (1)	27 ml (2)	36.0 ml (2)	40.5 ml (3)
50	15.0 ml (1)	20.0 ml (1)	30 ml (2)	40.0 ml (2)	45.0 ml (3)
55	16.5 ml (1)	22.0 ml (2)	33 ml (2)	44.0 ml (3)	49.5 ml (3)
60	18.0 ml (1)	24.0 ml (2)	36 ml (2)	48.0 ml (3)	54.0 ml (3)

65	19.5 ml (1)	26.0 ml (2)	39 ml (2)	52.0 ml (3)	58.5 ml (3)
70	21.0 ml (2)	28.0 ml (2)	42 ml (3)	-	-
75	22.5 ml (2)	30.0 ml (2)	45 ml (3)	-	-
80	24.0 ml (2)	32.0 ml (2)	48 ml (3)	-	-
85	25.5 ml (2)	34.0 ml (2)	51 ml (3)	-	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54 ml (3)	-	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57 ml (3)	-	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60 ml (3)	-	-

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

Sulandırılmış çözelti şunlarla seyreltilebilir:

%0.9 enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi

Ringer 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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.,

Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok. No:3 D:2-3 06520,

Çankaya/ANKARA.

Tel: 0312 219 62 19 (pbx)

Faks: 0312 219 60 10

e-posta: info@genilac.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/650

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ