

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VORİFULL 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vorikonazol 50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz DC 86,00 mg

Kroskarmelloz sodyum 3,50 mg

Lesitin (soya) (E322) 0,12 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

İnvazif aspergillozun tedavisinde,

Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde,

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

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

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

Tedaviye başlanmadan önce hastalığa sebep olan organizmanın izole edilmesi ve belirlenmesi amacıyla mantar kültürü için örnekler sağlanmalı ve diğer ilgili laboratuvar çalışmaları

(seroloji, histopatoloji) yapılmalıdır. Kültür ve diğer laboratuvar çalışma sonuçları gelmeden tedaviye başlanabilir, ancak sonuçlar gelir gelmez antifungal tedavi gerektiği şekilde ayarlanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Gerekli görülürse hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları tedavi öncesinde veya tedavi sırasında izlenmeli ve düzeltilmelidir.

VORİFULL'ün ayrıca 200 mg film kaplı tablet dozu bulunmaktadır.

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:

	Intravenöz	Oral (Tablet)	
		40 kg ve üzerindeki hastalarda	40 kg'ın altındaki hastalarda
<u>Yükleme Doz Rejimi</u> <u>Bütün endikasyonlar için (ilk 24 saat)</u>	6mg/kg günde 2 kez	400 mg günde 2 kez	200 mg günde 2 kez
<u>İdame Dozu (ilk 24 saatten sonra)</u>			
Ciddi İnvazif <i>Candida</i> / İnvazif aspergilloz/ <i>Scedosporium</i> ve <i>Fusarium</i> enfeksiyonları/Diğer ciddi mantar enfeksiyonları	4 mg/kg günde 2 kez	200 mg günde 2 kez	100 mg günde 2 kez
Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi	3-4 mg/kg günde 2 kez	200 mg günde 2 kez	100 mg günde 2 kez
Özofajiyal <i>Candida</i> enfeksiyonları	Doz önerisi bulunmamaktadır.	200 mg günde 2 kez	100 mg günde 2 kez

Doz ayarlaması

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.

Eğer vorikonazolün idame dozu oral olarak günde iki kez 200 mg'dan 400 mg'a yükseltilmişse (40 kg'dan az olan hastalar için günde iki kez 100 mg'dan 200 mg'a), vorikonazole beraber fenitoin de uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Eğer vorikonazolün idame dozu oral olarak günde iki kez 200 mg'dan 350 mg'a yükseltilmişse (40 kg'dan az olan hastalar için günde iki kez 100 mg'dan 200 mg'a), vorikonazole beraber rifabutin de uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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, efavirenz başlangıç dozu düzeltilmelidir (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 mikolojik cevabına bağlı olarak mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

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:

Ağızdan alınır.

VORİFULL film kaplı tablet, yemekten en az 1 saat önce veya 1 saat sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Oral yoldan verilmiş vorikonazolün farmakokinetiği böbrek yetmezliğinden etkilenmez. Bu nedenle hafif-ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda oral dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Vorikonazol 121 ml/dak'lık klerens ile hemodiyalize edilir. 4 saatlik hemodiyaliz seansı doz ayarlamasını sağlayabilecek yeterli miktarda vorikonazolü uzaklaştırmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon testlerindeki (ALT, AST) yükselmelerle kendini gösteren akut karaciğer hasarı olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir. Ancak daha ileri yükselmeler için karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir.

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 vorikonazol çalışılmamıştır. 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 yaşın altındaki hastalarda etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler, 5.1. Farmakodinamik özellikler). Bu nedenle vorikonazolun 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

2 - < 12 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda önerilen idame doz rejimi aşağıdaki gibidir:

Yükleme dozu	Oral veya intravenöz yükleme dozu önerilmemektedir	
İdame dozu	İntravenöz Doz*	Oral Doz**
	Günde 2 kez 7 mg/kg	Günde 2 kez 200 mg

* 2 - < 12 yaşında immün yetmezliği olan 82 çocuk hastada yapılan popülasyon farmakokinetik analizi baz alınarak.

** 2 - < 12 yaşında immün yetmezliği olan 47 çocuk hastada yapılan popülasyon farmakokinetik analizi baz alınarak.

Hepatik veya renal yetmezliği olan 2 - <12 yaşındaki pediyatrik hastalarda kullanım çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Adolesanlarda kullanım (12-16 yaş arasında):

Doz yetişkinlerde olduğu gibi ayarlanmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

VORİFULL, vorikonazole veya ilaç içindeki herhangi bir bileşene aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda 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 uzun etkili barbitüratların (örn; 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).

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. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Vorikonazolün yüksek doz ritonavir ile birlikte kullanımı (günde 2 defa 400 mg ve üzeri), ritonavirin bu dozda sağlıklı deneklerde plazma vorikonazol konsantrasyonlarını anlamlı derecede azaltması nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, daha düşük dozlar için bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

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

Kardiyovasküler istenmeyen etkiler

Vorikonazolün de dahil olduğu bazı azoller elektrokardiyografide 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 vakalardır.

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

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

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 hiçbirinde klinik olarak anlamlı olan potansiyel eşik değeri 500 msn'yi geçen bir aralık gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Karaciğer toksisitesi

Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisi sırasında altta yatan başka ciddi durumları olan hastalarda (çoğunlukla hematolojik malignite), vorikonazol kullanımıyla beraber, seyrek (\geq % 0.1 ve $<$ %1) de olsa ciddi (klinik hepatit, kolestaz ve ölümlü sonuçlanabilecek fulminan karaciğer yetmezliği) karaciğer toksisitesine dair vakalar görülmüştür. Teşhis edilebilir diğer risk faktörleri olmayan hastalar arasında hepatit ve sarılık dahil geçici karaciğer reaksiyonları oluşmuştur. Karaciğer disfonksiyonu tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

Karaciğer fonksiyonları hem çocuklar hem de erişkinlerde izlenmelidir. Vorikonazol tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik gelişen hastalar, daha ciddi karaciğer hasarı gelişmesi olasılığına karşı düzenli olarak izlenmelidir. Vorikonazol ile bağlantılı olabilecek karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse, vorikonazol tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Görme ile ilgili istenmeyen etkiler

Pazarlama sonrası deneyimlerde, bulanık görme, optik nörit ve papilla ödemi dahil uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir. Bu advers etkiler, başlıca altta yatan hastalığı olan ve/veya eşzamanlı ilaç tedavisi gören, durumu ciddi olan hastalarda gerçekleşmiştir (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).

İntravenöz vorikonazolün içeriğinde bulunan bir yardımcı madde olan siklodekstrin başlıca böbreklerden atıldığı için, serum kreatinin düzeyi \geq 220 mikromol/L (2.5 mg/dL) olan hastalara oral tedavi önerilir.

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

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, nadir olarak Stevens-Johnson Sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. Eğer hastalarda döküntü gelişirse, hasta yakından izlenmelidir, lezyonlar ilerlerse vorikonazol kesilmelidir.

Ayrıca vorikonazol, fototoksisite ve psödoporfiri ile ilişkilendirilmiştir. Vorikonazol 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. Bu nedenlerden dolayı hekimler vorikonazol maruziyetini kısıtlama ihtiyacını değerlendirmelidir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli, Bölüm 5.1. Farmakodinamik Özellikler – Tedavi süresi). Fototoksisite ve immünsupresyon gibi ilave risk faktörleri olan hastalarda uzun süreli tedavi ile deride skuamoz hücreli karsinom bildirilmiştir. Eğer bir hastada skuamoz hücreli karsinomla uyumlu deri lezyonları oluşursa, VORİFULL tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Pediyatrik kullanım

İki yaşın altındaki pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve 5.1. Farmakodinamik özellikler). Vorikonazol iki yaşındaki ve daha büyük pediyatrik hastalarda endikedir. Çocuklarda ve yetişkinlerde karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Pediyatrik hastalardaki kısıtlı gastro-enterik geçiş

zamanı göz önüne alındığında, tabletlerin absorpsiyonu yetişkinlere kıyasla farklı olabilir. Bu nedenle 2 ila 12 yaş arasındaki pediatrik hastalarda oral süspansiyon 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 ve yapısı alfentanile benzeyen ve CYP3A4 ile metabolize edilen diğer kısa etkili opiyatların (örn. fentanil, sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Alfentanil vorikonazolle beraber kullanıldığında, alfentanilin yarı ömrü 4 kat kadar uzadığından, hastanın solunumunu daha uzun süre takip etmek gerekebilir.

Uzun etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı)

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

Flukonazol (CYP2CP, 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.

Oksikodon (CYP3A4 substratı): Vorikonazol ile birlikte kullanıldığında oksikodon ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer uzun etkili opiyatların (ör. hidrokodon) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Opiyat-ilişkili advers olaylar için yakından takip gerekebilir.

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).

Rifabutin (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).

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).

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.).

VORİFULL tabletler laktoz içerdiği için, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

VORİFULL tabletler her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder dolayısıyla bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

VORİFULL soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan kişiler bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aksi belirtilmedikçe, ilaç etkileşim çalışmaları, sağlıklı erkek gönüllülerde, günde iki kere 200 mg oral vorikonazole, kararlı duruma ulaşıncaya kadar tekrarlanan dozlarda yapılmıştır. Bu sonuçlar diğer topluluklar ve uygulama yolları ile uyumludur.

Bu bölümde diğer ilaçların vorikonazol üzerinde etkileri, vorikonazolün diğer ilaçlar üzerinde etkileri ve karşılıklı etkileşimler yer almaktadır. İlk iki bölüm için etkileşimler şu sıra ile sunulmuştur: Kontrendikasyonlar, doz ayarlaması gerektirenler, klinik ve/veya biyolojik olarak dikkatli izlemeyi gerektirenler ve son olarak herhangi bir önemli farmakokinetik etkileşimi olmamakla birlikte bu terapötik alanda klinik olarak ilgilenilebilecekler.

Diğer ilaçların vorikonazol üzerinde etkileri

Vorikonazol, sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 ile metabolize olur. *In vitro* olarak CYP3A4'e afinitesi, CYP2C9 ve CYP2C19 için olandan 100 defa daha azdır. Bu izoenzimleri inhibe eden veya indükleyen ilaçlar, vorikonazolün plazma düzeylerini sırasıyla yükseltebilir veya düşürebilir.

Vorikonazolün aşağıdaki ajanlarla birlikte kullanımı kontrendikedir.

St John's Wort (sarı kantaron) (CYP450 indükleyici; P-gp indükleyici): Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bağımsız bir çalışmada, sarı kantaron, vorikonazol metabolizması üzerinde başlangıçta kısa inhibitör etki, bunu takiben indükleyici etki göstermiştir. Sarı kantaron ile tedaviden 15 gün sonra (300 mg günde üç kez), 400 mg tek doz vorikonazolu takiben plazma düzeyi % 40- 60 azalır. Bu nedenle, sarı kantaronun vorikonazol ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Vorikonazole maruziyet aşağıda belirtilen ajanların birlikte kullanımıyla anlamlı derecede azalmaktadır.

Rifampisin (güçlü CYP₄₅₀ indükleyici): Rifampisin (günde tek doz 600 mg), vorikonazolün C_{maks} (maksimum plazma konsantrasyonu) ve EAA'sını (belli bir doz aralığında plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan), sırasıyla, % 93 ve % 96 azaltmıştır. Vorikonazole beraber rifampisin verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Ritonavir (güçlü CYP₄₅₀ indükleyici, CYP3A4 inhibitörü ve substratı): Sağlıklı gönüllülerde yapılan 2 ayrı çalışmada, oral vorikonazol (200 mg, günde iki kez) ve yüksek doz (400 mg) veya düşük doz (100 mg) oral ritonavirin birlikte kullanılmasının etkileri araştırılmıştır.

Ritonavirin yüksek dozları (400 mg, günde 2 kez), oral vorikonazolun kararlı durum C_{maks}'ını ortalama % 66 ve EAA'sını ortalama % 82 azaltırken, düşük doz ritonavir (100 mg, günde 2 kez) vorikonazolün C_{maks}'ını ortalama %24 ve EAA'sını ortalama % 39 azaltmıştır. Yüksek doz çalışmasında, vorikonazol verilmesi, ritonavirin ortalama C_{maks} ve EAA'sının üzerinde anlamlı bir etkiye neden olmazken, düşük doz ritonavir etkileşim çalışmasında, ritonavir kararlı durum C_{maks}'da ortalama %25 ve EAA'da ortalama %13'lük minor bir azalma gerçekleşmiştir. Her bir ritonavir etkileşim çalışmasında aykırı değerlere sahip olan bir bireyin vorikonazol düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Vorikonazol ve yüksek doz ritonavirin (günde 2 kez 400 mg ve üzeri) birlikte verilmesi kontrendikedir. Vorikonazol ve düşük doz ritonavirin (günde 2 kez) birlikte uygulanmasından, fayda/risk oranı vorikonazol kullanımını desteklemedikçe kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlar (güçlü CYP450 indükleyiciler): Çalışma yapılmamakla birlikte, karbamazepin veya uzun etkili barbitüratların, plazma vorikonazol düzeylerini anlamlı derecede düşürmeleri muhtemeldir. Vorikonazol ile beraber karbamazepin ve uzun etkili barbitüratların birlikte verilmesi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Minor veya anlamlı olmayan farmakokinetik etkileşimler nedeniyle aşağıdaki ilaçlarla doz ayarlaması gerekmemektedir.

Simetidin (bir non-spesifik sitokrom CYP450 inhibitörüdür ve gastrik pH'ı artırır): Simetidin (günde iki doz 400 mg), vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla % 18 ve % 23 oranında yükseltmiştir. Vorikonazol için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Ranitidin (gastrik pH'ı artırır): Ranitidin (günde iki kez 150 mg), vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sının üzerinde anlamlı etki yapmamıştır.

Makrolid antibiyotikler: Eritromisin (CYP3A4 inhibitörü; günde iki kere 1 g) ve azitromisin (günde bir kere 500 mg), vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sının üzerinde herhangi bir anlamlı etki yapmamıştır.

Vorikonazolün diğer ilaçlar üzerine etkileri:

Vorikonazol, sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4'n aktivitesini inhibe eder. Bu nedenle vorikonazolün, CYP450 izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların plazma düzeylerini yükseltme potansiyeli vardır.

Vorikonazol, QT aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçları da alan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır. CYP3A4 izoenzimleri (rn. bazı antihistaminikler, kinidin, sisaprid, pimozyd) ile metabolize olan maddelerin plazma düzeylerini artırma potansiyeli olan durumlarda, vorikonazolün, bu ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Everolimus (CYP3A4 substratı, P-gp substratı): Vorikonazolün everolimus ile birlikte kullanılması önerilmez. nk vorikonazolün everolimusun konsantrasyonunu arttırması beklenir.

Aşağıdaki ilaçlar ve vorikonazolün birlikte kullanımı kontrendikedir:

Terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozyd ve kinidin (CYP3A4 substratları): Çalışma yapılmamakla birlikte, vorikonazolün terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozyd veya kinidin ile birlikte verilmesi kontrendikedir. nk bu ilaçların plazma düzeylerinin artması, QT aralığının uzamasına ve nadiren de olsa *torsades de pointes* gelişimine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Sirolimus (CYP3A4 substratı): Vorikonazol sirolimusun (2 mg tek doz) C_{maks} 'ın % 556 ve EAA'sını % 1014 arttırmıştır. Vorikonazol ve sirolimusun birlikte verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Ergot alkaloidleri (CYP3A4 substratları): Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol ergot alkaloidlerinin (rn. ergotamin ve dihidroergotamin) plazma konsantrasyonlarını artırıp ergotizme neden olabilir. Vorikonazol ve ergot alkaloidlerinin birlikte verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Vorikonazolün aşağıdaki ilaçlarla birlikte verilmesi bu ilaçlara maruziyeti artırabilir. Bu nedenle dikkatli izlem ve/veya doz ayarlaması düşünülmelidir:

Siklosporin (CYP3A4 substratı): Stabil, böbrek nakli yapılan hastalarda, vorikonazol siklosporinin C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla en az %13 ve %70 oranında arttırmıştır. Siklosporin alan hastalara vorikonazol başlatılırken, siklosporin dozunun yarıya düşürülmesi ve

siklosporin düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir. Yüksek siklosporin düzeyleri nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Vorikonazol kesildiğinde, siklosporin düzeyleri dikkatle izlenmelidir ve gerekli olduğunda doz artırılmalıdır.

Takrolimus (CYP3A4 substratı): Vorikonazol, takrolimusun (tek doz 0.1 mg/kg) C_{maks} ve EAA'sını (rakamlarla belirlenebilir son ölçüme kadar plazma konsantrasyonu – rakamlarla belirlenebilir son ölçüme kadar olan zaman eğrisinin altında kalan alan) sırasıyla %117 ve % 221 oranında artırmıştır. Takrolimus alan hastalara vorikonazol başlatılırken, takrolimus dozunun orjinal dozun 1/3'üne indirilmesi ve takrolimus düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir. Yüksek takrolimus seviyeleriyle beraber nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Vorikonazol kesildiğinde, takrolimus düzeyleri dikkatle izlenmelidir ve doz gerekli olduğunda doz artırılmalıdır.

Metadon (CYP3A4 substratı): Metadon idame dozu (30-100 mg qd) alan kişilerde, oral vorikonazolün tekrarlanan dozlarda uygulanması (400 mg 12 saatte bir, 1 gün için sonra 200 mg 12 saatte bir, 4 gün için) farmakolojik olarak aktif R-metadonun C_{maks} ve EAA değerlerini yaklaşık olarak sırasıyla % 31 (% 90 güven aralığı (CI): % 22, % 40) ve % 47 (%90 CI: % 38, %57) artırmıştır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), oysaki S-enantiyomerin C_{maks} ve EAA değerlerini yaklaşık sırası ile % 65 ve % 103 artırmıştır.

Metadon ile birlikte kullanıldığı esnada vorikonazolün plazma konsantrasyonları, sağlıklı gönüllülerde vorikonazol seviyeleri (geçmiş veri) herhangi bir ilaç ile birlikte tedavi olmaksızın karşılaştırıldı. Birlikte kullanıldığında metadonun plazma konsantrasyonlarının artırılması ile ilgili toksisite ve yan etkiler için QT aralığı uzaması dahil sık sık takip tavsiye edilir. Metadon dozunun azaltılması gerekebilir.

Kısa etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı): Bağımsız bir çalışmada, oral yolla verilen sabit dozlu vorikonazol, tek doz olarak uygulanan alfentanil EAA'sını 6 katı kadar artırmıştır. Vorikonazolle birlikte verildiklerinde, alfentanil ve yapısı alfentanile benzeyen diğer kısa etkili diğer opiyatların (örn. fentanil ve sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Fentanil (CYP3A4 substratı): Yayınlanan bağımsız bir çalışmada, intravenöz tek doz fentanil (5 µg/kg) ile vorikonazolün (1. gün 12 saatte bir 400 mg, sonra 2. gün 12 saatte bir 200 mg) birlikte kullanımında, ortalama fentanil $EAA_{0-\infty}$ 'sında (sıfırdan sonsuza zaman aralığında plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan) 1.34 kat artış görülmüştür (aralık

1.12-1.60). Fentanil ile birlikte vorikonazol kullanımında, hastaların solunum depresyonu ve fentanil ile ilgili diğer advers olaylar bakımından uzun süreli yakından takibi önerilir. Gerekğinde fentanil dozu düşürülmelidir.

Oksikodon (CYP3A4 substratı): Yayınlanan bağımsız bir çalışmada, 3. günde tek doz oral 10 mg oksikodon ile çoklu doz vorikonazol (1. gün 12 saatte bir 400 mg, takiben 5 adet 200 mg doz 2. günden 4. güne kadar 12 saatte bir) birlikte kullanımında, ortalama oksikodon C_{maks} 'ında 1.7 kat (aralık 1.4-2.2) ve $EAA_{0-\infty}$ 'sında (sıfırdan sonsuza zaman aralığında plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan) 3.6 kat (aralık 2.7-5.6) artış görülmüştür.

Vorikonazol tedavisi sırasında opioid ilişkili advers olayları önlemek için oksikodon dozunun azaltılması gerekebilir. Oksikodon ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer uzun etkili opioidler ile ilişkili istenmeyen olaylar için uzun süreli yakından takip tavsiye edilmektedir.

Varfarin (CYP2C9 substratı): Vorikonazolün (günde iki kez 300 mg), varfarin (tek doz 30 mg) ile birlikte uygulanması maksimum protrombin zamanını %93 oranında arttırmıştır. Eğer varfarin ve vorikonazol birlikte uygulanıyorsa, protrombin zamanının yakından izlenmesi tavsiye edilir.

Diğer oral antikoagülanlar örn. fenprokumon, asenokumarol (CYP2C9, CYP3A4 substratları): Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol kumarinlerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir ve bu nedenle protrombin zamanında artışa neden olabilir. Kumarin preparatları alan hastalar eş zamanlı olarak vorikonazolle tedavi edilirse, protrombin zamanı kısa aralıklarla izlenmeli ve antikoagülanların dozu buna göre ayarlanmalıdır.

Sülfonilüreler (CYP2C9 substratı): Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol, sülfonilürelerin (örn: tolbutamid, glipizid ve gliburid) plazma düzeylerini arttırabilir ve bu nedenle hipoglisemiye sebep olabilir. Birlikte kullanım durumunda kan glukozunun dikkatle izlenmesi önerilir.

Statinler (CYP3A4 substratı): Klinik olarak çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazolün lovastatin metabolizmasını inhibe ettiği *in vitro* olarak (insan karaciğer mikrozomları) gösterilmiştir. Bu nedenle, vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinlerin plazma düzeylerini yükseltmesi beklenebilir. Birlikte kullanım durumunda statin dozunun ayarlanması önerilir. Yüksek statin seviyeleri ile birlikte rabdomiyoliz görülmüştür.

Benzodiazepinler (CYP3A4 substratı): Klinik olarak çalışma yapılmamış olmakla birlikte vorikonazolün midazolam metabolizmasını inhibe ettiği *in vitro* olarak (insan karaciğer mikrozomları) gösterilmiştir. Bu nedenle, vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen benzodiazepinlerin (örn; midazolam, triazolam ve alprazolam) plazma düzeylerini yükseltmesi beklenebilir ve bu durum sedatif etkinin uzamasına neden olur. Beraber kullanım durumunda benzodiazepin dozunun ayarlanması önerilir.

Vinka alkaloidleri (CYP3A4 substratı): Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol, vinka alkaloidlerinin (örn; vinkristin ve vinblastin) plazma düzeylerini arttırabilir ve bu durum nörotoksisiteye neden olur. Bu nedenle, vinka alkaloidlerinin dozunun ayarlanması önerilir.

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ-CYP2C9 substratları): Vorikonazol, 400 mg tek doz uygulanan ibuprofenin C_{maks} değerini %20, EAA değerini %100 arttırmıştır. Vorikonazol, 50 mg tek doz uygulanan diklofenakta ise C_{maks} değerini %114, EAA değerini %78 arttırmıştır. NSAİİ ile ilişkili istenmeyen etkiler ve toksisitenin yakından takibi tavsiye edilmektedir. NSAİİ'da doz ayarlaması gerekebilir.

Vorikonazol aşağıdaki ilaçlarla birlikte verildiğinde herhangi bir anlamlı farmakokinetik etkileşim görülmemiştir. Bu nedenle, bu ilaçlar için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Prednizolon (CYP3A4 substratı): Vorikonazol, prednizolonun (tek doz 60 mg) C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla % 11 ve % 34 oranında arttırmıştır. Doz ayarlaması önerilmez.

Digoksin (P-glikoproteinlerle taşınma): Vorikonazol, digoksinin (günde tek doz 0.25 mg) C_{maks} ve EAA_{τ} 'sı üzerinde herhangi bir anlamlı etki yapmamıştır.

Mikofenolik asit (UDP-glukuronil transferaz substratı): Vorikonazolün mikofenolik asitin (tek doz 1 g) C_{maks} ve EAA'sının üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Karşılıklı etkileşimler

Efavirenz (non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörü [CYP₄₅₀ indükleyici; CYP3A4 inhibitörü ve substratı]): Vorikonazolün standart dozu ile efavirenzin standart dozu birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar). Sağlıklı bireylerde kararlı durumda efavirenz (günde 1 kez 400 mg oral) vorikonazolün kararlı durum C_{maks} ve EAA'sını, sırasıyla, % 61 ve % 77 azaltmıştır. Aynı çalışmada kararlı durumda vorikonazol (1 gün

günde 2 kez 400 mg oral, sonra 8 gün günde 2 kez 200 mg oral) efavirenzin kararlı durum C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla ortalama % 38 ve % 44 arttırmıştır.

Sağlıklı bireyler ile yapılan ayrı bir çalışmada, 300 mg BID vorikonazol ile beraber düşük doz efavirenz (günde bir kez 300 mg) kullanımı vorikonazole maruziyeti yeterli oranda etkilememiştir.

Sağlıklı bireylerde, günde 2 kez 400 mg vorikonazol ve günde bir kez 300 mg oral efavirenzin birlikte verilmesi, günde 2 kez 200 mg tek başına vorikonazol uygulanması ile karşılaştırıldığında, vorikonazol EAA'sında % 7 azalma ve C_{maks} 'da %23 artışla sonuçlanmıştır. Aynı zamanda günde bir kez 600 mg tek başına efavirenz uygulaması ile karşılaştırıldığında, efavirenz EAA'sı % 17 artmış, C_{maks} ise eşdeğer kalmıştır. Bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı değildir.

Vorikonazol efavirenz ile birlikte uygulandığında, vorikonazolün idame dozu günde 2 kez 400 mg'a artırılırken, efavirenz dozu %50 azaltılmalıdır, günde 1 kez 300 mg gibi (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli). Vorikonazol tedavisi sonlandırıldığında efavirenz başlangıç dozu yeniden yüklenmelidir.

Fenitoin (CYP2C9 substratı ve güçlü bir CYP450 indükleyici): Yarar riskten ağır basmadığı takdirde vorikonazol fenitoinle birlikte kullanılmamalıdır. Fenitoin (günde tek doz 300 mg), vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla % 49 ve % 69 düşürmüştür. Vorikonazol (günde iki kez 400 mg, bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli), fenitoinin (günde tek doz 300 mg) C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla % 67 ve % 81 oranında arttırmıştır. Vorikonazolle beraber fenitoin veriliyorsa, fenitoin plazma düzeyleri dikkatle izlenmelidir.

Vorikonazolün idame dozu intravenöz uygulama için her 12 saatte bir 5mg/kg'a veya oral uygulamada her 12 saatte bir 200 mg'dan 400 mg'a (40 kg'dan az hastalar için oral olarak her 12 saatte bir 100 mg'dan 200 mg'a) çıkartıldığı takdirde, vorikonazol ile beraber fenitoin verilebilir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Rifabutin (güçlü CYP₄₅₀ indükleyici): Yarar riskten ağır basmadığı takdirde vorikonazol rifabutinle birlikte kullanılmamalıdır. Rifabutin (günde tek doz 300 mg) vorikonazolün (günde 2 kez 200 mg) C_{maks} ve EAA'sını, sırasıyla, %69 ve %78 düşürmüştür. Günde 2 kez 350 mg vorikonazol rifabutinle birlikte uygulandığında, C_{maks} ve EAA'sı, tek başına günde 2

kez 200 mg dozunda uygulamasının, sırasıyla % 96 ve % 68'i olmuştur. Vorikonazolün günde 2 kez tek başına 200 mg dozunda uygulanması ile karşılaştırıldığında, vorikonazol günde 2 kez 400 mg'ın C_{maks} 'ı % 104 ve EAA'sını % 87 oranında yüksek bulunmuştur. Günde 2 kez 400 mg dozunda vorikonazol rifabutin C_{maks} 'ını % 195 ve EAA'sını % 331 arttırmıştır.

Sağlanacak yarar, riskten fazla ise, vorikonazolün idame dozu intravenöz uygulama için günde iki kez 5 mg/kg'a veya oral uygulamada günde iki kez 200 mg'dan 350 mg'a (40 kg'dan az hastalar için günde iki kez oral 100 mg'dan 200 mg'a) çıkartıldığı takdirde, vorikonazol ile birlikte rifabutin verilebilir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli). Vorikonazol ve rifabutin birlikte verildiğinde dikkatli tam kan sayımı ve rifabutine karşı gelişebilecek yan etkilerin (örn. üveit) dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Omeprazol (CYP2C19 inhibitörü; CYP2C19 ve CYP3A4 substratı): Omeprazol (günde tek doz 40 mg), vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla % 15 ve % 41 arttırmıştır. Vorikonazolün dozunun ayarlanması önerilmez. Vorikonazol, omeprazolün C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla % 116 ve % 280 arttırmıştır. Omeprazol alan hastalara vorikonazol başlanacak ise, omeprazol dozu yarı yarıya azaltılmalıdır. CYP2C19 substratı olan diğer proton pompası inhibitörlerinin metabolizması da vorikonazolle inhibe edilebilir.

Oral Kontraseptifler (CYP3A4 substratı): Sağlıklı kadınlarda, vorikonazol ve bir oral kontraseptifin (günde 1 kez; 1 mg noretisteron ve 0.035 mg etinilestradiol) birlikte verilmesi, etinilestradiolün C_{maks} ve EAA'sında sırasıyla % 36 ve % 61 ve noretisteron C_{maks} ve EAA'sında sırasıyla % 15 ve % 53 artışla sonuçlanmıştır. Vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sını ise sırasıyla % 14 ve % 46 artmıştır. İlaç alınmayan haftalarda vorikonazol seviyelerinin standart düzeye gelmesi beklenir. Vorikonazolle etkileşim sırasında noretisteron ve etinilestradiol arasındaki oran benzer kaldığından, kontraseptif aktiviteleri büyük olasılıkla etkilenmeyecektir. Birlikte uygulama sırasında, oral kontraseptiflerle ilgili advers olayların izlenmesi tavsiye edilmektedir. Klinik etkileşim çalışmalarında hormonlar ile bağlantılı yan etkilerin insidansında artış belirlenmediğinden, yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri kaydedilir seviyede kusma ve menstrüel bozukluğa neden olur. İçeriği 1 mg noretisteron ve 0.035 mg etinilestradiolden farklı olan diğer oral kontraseptifler çalışılmamıştır.

Flukonazol (CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü)

Sağlıklı erkeklerle yapılan çalışmada, oral vorikonazolün (1. gün için her 12 saatte bir 400 mg, sonrasında 2.5 gün boyunca her 12 saatte bir 200 mg) oral flukonazol ile (1. gün için 400

mg, sonrasında 4 gün boyunca her 24 saatte bir 200 mg) uygulanması vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla %57 (%90 Güven aralığı: %20, %107) ve %79 (%90 Güven aralığı: %40, %128) artırmıştır. Vorikonazol ve flukonazolün azaltılmış dozu ya da sıklığı bu etkiyi ortadan kaldırmamıştır. Kullanımı esnasında vorikonazol ile ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi önerilir.

İndinavir (CYP3A4 inhibitörü ve substratı): İndinavirin (günde üç defa 800 mg) vorikonazolün C_{maks} , C_{min} ve EAA'sı üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Vorikonazolün, indinavirin (günde üç defa 800 mg) C_{maks} , C_{min} ve EAA'sı üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

Diğer HIV proteaz inhibitörleri (CYP3A4 substratları ve inhibitörleri): *In vitro* çalışmalar, vorikonazolün HIV proteaz inhibitörlerinin (örn sakinavir, amprenavir ve nelfinavir) metabolizmasını inhibe edebileceğini göstermektedir. *In vitro* çalışmalar, ayrıca, vorikonazol metabolizmasının HIV proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebileceğini de göstermektedir. Bununla beraber, diğer HIV proteaz inhibitörleri ile vorikonazolün bileşiminin sonucu, sadece insanlarda yapılan *in vitro* çalışmalar ile tahmin edilemez. Vorikonazol ve HIV proteaz inhibitörleri birlikte uygulanırken hastalar ilaç toksisitesi ve/veya etkililik kaybı açısından dikkatlice izlenmelidir.

Diğer non-nukleozid dönüştürücü transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) (CYP3A4 substratları, inhibitörleri veya CYP450 indükleyicileri): *In vitro* çalışmalar, vorikonazol metabolizmasının delavirdin tarafından inhibe edilebileceğini göstermiştir. Çalışılmamış olmakla birlikte, vorikonazol metabolizması nevirapin tarafından indüklenebilir. *In vivo* çalışmalar vorikonazolün efavirenz metabolizmasını inhibe ettiğini gösterdi. Ayrıca, vorikonazol NNRTI'ların metabolizmasını efavirenzin yanında inhibe edebilir. Vorikonazol ve NNRTI'lar birlikte uygulanırken hastalar ilaç toksisitesi ve/veya etkililik kaybı açısından dikkatle izlenmelidir. Vorikonazol efavirenz ile birlikte kullanıldığında doz ayarlaması gerekir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları önlemleri).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

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

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

Gebelik dönemi:

Vorikonazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlarda vorikonazol kullanımı teratojenite, embriyotoksosite, artan gebelik süresi, distosi ve embriyomortalite ile ilişkilendirilmiştir.

VORİFULL'ün, gebelik döneminde anneye olan yararı fetüse olan potansiyel riskten belirgin olarak fazla değilse kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda reproduktif toksisite (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri) gözlenmiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VORİFULL'ün araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi hafif olabilir.

VORİFULL, 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 kullanma gibi işlerden uzak durmalıdır.

Vorikonazol kullanırken hastaların gece araç kullanmamaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Vorikonazolün güvenilirliği, 2000'den fazla hastadan (1655 hasta terapötik çalışmalardan) elde edilen güvenilirlik 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. 561 hasta 12 haftadan uzun süreli vorikonazol tedavisi görmüş, bunlardan 136 hasta 6 aydan uzun süre ile vorikonazol almıştır.

Aşağıdaki liste nedensel olarak bağlantılı olma ihtimali varsa, terapötik ve/veya ilaca erken erişim programında /genişletme çalışmalarından elde edilen yan etkilerdir. Çalışmaların çoğu açık tabiatlı tüm sebeplere bağlı yan etkileri içerdiği için, aşağıdaki listede, sebebinin bulunması mümkün olan yan etkiler, sistem organ sınıfı ve sıklığı (çok yaygın $\geq 1/10$, yaygın $\geq 1/100$ ila $< 1/10$, yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$ ve seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$, çok seyrek $< 1/10.000$) açısından listelenmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre gösterilmiştir. 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. Güvenilirlik verileri analiz edildiğinde yaş, ırk veya cinsiyet açısından klinik olarak önemli farklılıklar görülmemiştir.

Vorikonazol alan hastalarda görülen istenmeyen etkiler

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Sinüzit, gastroenterit, grip benzeri hastalık

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Trombositopeni, anemi (makrositik, mikrositik, normositik, megaloblastik, aplastik dahil), lökopeni, pansitopeni, purpura

Yaygın olmayan: Lenfadenopati, agranülositoz, eozinofili, dissemine intravasküler koagülasyon (DIK), kemik iliği depresyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan : Adrenal korteks yetmezliği

Seyrek : Hipertiroidizm, hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Hipokalemi, hipoglisemi

Yaygın olmayan : Hiperkolesterolemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın : Halüsinasyon, konfüzyon, depresyon, anksiyete, ajitasyon

Seyrek : Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, titreme, parestezi, zihin bulanıklığı durumu

Yaygın olmayan: Ataksi, beyin ödemi, hipertoni, hipoestezi, nistagmus, senkop, tat almada bozulma

Seyrek: Konvülziyon, Guillain-Barre Sendromu, okülojirik kriz, ekstrapiramidal sendrom, hepatik koma, insomnia, ensefalopati, infüzyon esnasında somnolans

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Görmede bozukluk (görmede değişiklik/artma, bulanık görme, renk görmede değişiklik, fotofobi dahil)

Yaygın olmayan :Blefarit, optik nörit, papilla ödemi, sklerit, diplopi

Seyrek : Retinal kanama, korneada opaklaşma, optik atrofi, okülogirasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan :Vertigo

Seyrek :Hipoakuzi, tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın :Akciğer ödemi

Yaygın olmayan :Atriyal aritmi, bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, supraventriküler aritmi, QT aralığında uzama

Seyrek :Atrioventriküler (A-V) tam blok, yan dal bloğu, nodal aritmi, ventriküler taşikardi (muhtemel torsades de pointes dahil)

Vasküler hastalıkları

Yaygın :Hipotansiyon, tromboflebit, flebit

Seyrek :Lenfanjit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın :Akut solunum zorluğu sendromu, göğüs ağrısı, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın : Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı

Yaygın :Dudak iltihabı, gastroenterit

Yaygın olmayan :Kabızlık, duodenit, dispepsi, diş eti iltihabı, dil iltihabı, pankreatit, dilde ödem, peritonit

Seyrek :Psödomembranöz kolit, disguzi

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın :Sarılık, kolestatik sarılık

Yaygın olmayan :Karaciğer yetmezliği, hepatit, hepatomegali, kolesistit, kolelitiyazis

Seyrek :Hepatik koma

Deri / deri altı yağ dokusu hastalıkları:

Çok yaygın: Döküntü

Yaygın: Yüzde ödem, kaşıntı, makülopapüler döküntü, fotosensitivite ile ilişkili deri reaksiyonları, alopesi, ekfoliyatif dermatit, purpura, kilitis, eritema

Yaygın olmayan: Sabit ilaç erüpsiyonu, egzema, psöriazis, Stevens Johnson Sendromu, ürtiker, anjiyonörotik ödem, alerjik dermatit, ilaç duyarlılığı

Seyrek: Anjiyoödem, diskoid lupus eritematozus, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, psödoporfiri, skuamoz hücreli karsinom

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın : Sırt ağrısı

Yaygın olmayan : Artrit

Seyrek : Hipertoni

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın : Kreatininde artma, akut böbrek yetmezliği, hematüri

Yaygın olmayan : BUN'da artma, albuminüri, nefrit, proteinüri

Seyrek : Böbrek tübüler nekrozu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın :Ateş, periferik ödem, pireksi

Yaygın :Üşüme, asteni, göğüs ağrısı, injeksiyon bölgesinde reaksiyon/inflamasyon, grip sendromu

Laboratuvar testleri

Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (SGOT(AST), SGPT(ALT), alkalin fosfataz, GGT, LDH, bilirubin dahil), sarılık, kolestatik sarılık

Yaygın olmayan: Elektrokardiyogram düzeltilmiş QT aralığında uzama, kandaki üre miktarında artış, kandaki kolesterol miktarında artış

Görme bozuklukları

Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisine bağlı görme bozuklukları çok yaygındır. Bu çalışmalarda, hastaların yaklaşık %21'inde görme duyusunda değişme/artma, bulanık görme, renk görmede değişiklik veya fotofobi oluşmuştur. Görme bozuklukları 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 değişiklik, genelde hafiftir, nadiren ilacın bırakılmasını gerektirir ve uzun dönemde sekeller görülmez. Görme bozuklukları yüksek plazma düzeyleri ve/veya dozları ile ilişkili olabilir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, 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, elektoretinogram (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.

Parakoksidioidomikozlu kişilerde vorikonazolün görme fonksiyonu üzerindeki uzun dönemli etkileri değerlendirilmiştir (medyan 169 gün, 5-353 gün aralığında). Görme keskinliği, görme alanı, renk görüşü, kontrast duyarlılığı testleri ile değerlendirildiğinde vorikonazolün görme

fonksiyonu üzerinde klinik olarak ilişkili etkisi olmamıştır. Retinal toksisite bulgusu görülmemiştir. Vorikonazol kullananlardan 17/35 oranında görme ile ilgili yan etkiler görülmüştür. Bu olaylar tedavinin ilk haftasında görülmüş, genelde hafif şiddette, devamlılık göstermemiş ve de tedavinin devamı ile sona ermişlerdir.

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 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 ilerlese VORİFULL kesilmelidir. Uzun süre vorikonazol tedavisi alan hastalarda, ışığa duyarlı deri reaksiyonları gelişmiştir. Eğer ışığa hassas deri reaksiyonu görülürse, hastaların güçlü güneş ışığından kaçınmaları önerilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Fototoksisite ve immünsupresyon gibi ilave risk faktörleri olan hastalarda uzun süreli tedavi ile deride skuamoz hücreli karsinom bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon testleri

Vorikonazol klinik programında klinik olarak anlamlı transaminaz anomalilerinin toplam insidansı, vorikonazol ile tedavi edilen hastalarda %13.4 olmuştur (200/1493). 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.

VORİFULL tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler gelişen hastalar, daha ciddi karaciğer hasarı oluşma ihtimaline karşı düzenli olarak izlenmelidir. VORİFULL ile bağlantılı olabilecek karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse, VORİFULL tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik kullanım

Vorikonazolün güvenilirliği, vorikonazol tedavisi alan 2 - <12 yaşındaki çocuk hastalarda farmakokinetik çalışmalarda (87 pediyatrik hasta) ve tıbbi amaçlı ilaca erken erişim programında (158 pediyatrik hasta) olmak üzere toplam 245 pediyatrik hastada çalışılmıştır. 245 hastadaki yan etki profili pazarlama sonrası deneyim verileri pediyatrik hastalarda deri reaksiyonlarının oluşumunun yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu gösterse bile erişkinlerdekine benzerdi. 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.

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 tedavi önerilir. Ayrıca gastrik lavaj düşünülebilir.

Vorikonazol 121 mL/dak. lık bir klerensle hemodiyaliz edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanımlı antimikotik – Triazol türevi

ATC kodu: J02AC03

Etki mekanizması:

In vitro çalışmalarda, vorikonazol *Candida* türlerine (flukonazole dirençli *C. krusei* ve *C. glabrata* ve *C. albicans*'ın dirençli türleri dahil) karşı antifungal etki ve test edilen *Aspergillus* türlerine karşı fungusit etkiyle beraber geniş spektrumlu antifungal aktivite gösterir. Ek olarak, vorikonazol, mevcut antifungal ajanlara karşı sınırlı duyarlılığı olan *Scedosporium* veya *Fusarium*'un da dahil olduğu fungal patojenlere karşı *in vitro* fungusit etki gösterir. Etki mekanizması, ergosterol biyosentezinde zorunlu bir adım olan fungal sitokrom P450 aracılığıyla yapılan 14 α -sterol demetilasyonun inhibe edilmesidir.

Hayvan çalışmalarında, deneysel mikozlara karşı minimum inhibitör konsantrasyon değerleri ve etkinlik arasında bir ilişki vardır. Aksine, klinik çalışmalarda klinik sonuçlar ve minimum inhibitör konsantrasyon değerleri arasında korelasyon görünmez. Buna ek olarak, *Candida* türlerine karşı oluşan klinik sonuçlar ve minimum plazma düzeyleri arasında bir ilişki yoktur.

Mikrobiyoloji:

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 etkinliği (çoğu kez kısmi veya tam yanıt, bkz. aşağı klinik cevap) gösterilmiştir.

Tedavi edilen diğer mantar enfeksiyonları 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. beigeli* 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 µg/mL aralığındaki vorikonazol konsantrasyonlarında inhibe olmuştur.

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

Vorikonazole duyarlılığı azalan klinik olarak izole mikroorganizmalar tanımlanmıştır, ancak diğer azollere dirençli organizmalar ile enfekte olmuş hastalarda klinik başarısızlık ve klinik başarı, artmış minimum inhibitör konsantrasyonlarla (MİK) her zaman ilişkili bulunmamıştır. Klinik çalışmalara katılan hastaların durumlarının kompleksliği sebebiyle *in vitro* etkinlik ve klinik sonuç arasında ilişki kurmak zordur, vorikonazol eşik noktalarının oluşturulması gereklidir.

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 immünokompromize hasta üzerinde yapılan açık, randomize ve çok merkezli bir çalışmayla gösterilmiştir. 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, komparatör ilaçla tedavi edilen hastalarda bu oran %31 olmuştur. Vorikonazol için 84 günlük sağkalım oranı, komparatörle elde edilen sağkalım oranından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir.

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

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

Non-nötropenik hastalarda kandidemi:

Vorikonazolün primer kandidemi tedavisinde amfoterisin B ve ardından flukonazol rejimiyle kıyaslamalı etkinliği, açık ve karşılaştırmalı bir çalışmayla gösterilmiştir. Belgelenmiş kandidemisi bulunan 370 non-nötropenik hasta (12 yaşından büyük) çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların 248'ine vorikonazol tedavisi verilmiştir. Tedavinin tamamlanmasından sonraki (TTS) 12'nci haftada yapılan analizde, her iki tedavi kolundaki hastaların %41'inde başarılı yanıt görülmüştür.

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.

Fusarium türleri: 17 hastanın yedisi (3 tam, 4 kısmi yanıt) vorikonazolle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

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

Kesinleşmiş ya da yüksek olası invazif fungal enfeksiyonu bulunan, 9 aylık ila 15 yaş arasındaki 61 pediyatrik hastaya vorikonazol tedavisi uygulanmıştır. Bu popülasyon, 2 ila 12 yaş arasında 34 hastayı ve 12 ila 15 yaş arasında 20 hastayı içermektedir.

Hastaların çoğunluğunda daha önce uygulanan antifungal tedaviler başarısız olmuştur (57/61). En yaygın olarak tedavi uygulanan fungal enfeksiyon aspergilloz olmuştur (43/61, %70).

QT Aralığının İncelendiği Klinik Çalışmalar

Sağlıklı gönüllülerdeki QT aralığının etkisini değerlendirmek üzere, vorikonazol ve ketokonazolün üç oral dozuyla plasebo kontrollü, randomize, tek dozlu, çapraz bir çalışma gerçekleştirilmiştir. 800, 1200 ve 1600 mg vorikonazol için başlangıç noktasına kıyasla plaseboya göre ayarlanmış ortalama maksimum QTc artışları sırasıyla 5.1, 4.8 ve 8.2 milisaniye, 800 mg ketokonazol için ise 7.0 milisaniye olmuştur. Grupların hiçbirinde ve hiçbir 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 doyunluğuna bağlı olarak non-lineerdir. Artan dozla etkinlikteki artış, dozun artma oranından daha fazladır. Oral dozun günde iki kez 200 mg'dan günde iki kez 300 mg'a yükseltilmesinin, etkide (EAA), ortalama olarak 2.5 kat artışa sebep olacağı, intravenöz uygulamada dozun günde iki kez 3 mg/kg'dan 4 mg/kg'a çıkartılmasının, etkide ortalama olarak 2.3 kat bir artışa sebep olacağı tahmin edilmektedir. 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. 12 saatte bir 400 mg yükleme dozu ve bunu takiben 12 saatte bir 200 mg idame dozu uygulaması sonucunda, vorikonazolün 200 mg tablet ve 40 mg/mL süspansiyon formları arasında biyoeşdeğerlik sağlanmıştır. Çok yağlı yemeklerle birlikte tekrarlanan dozlarda vorikonazol tablet uygulandığında, C_{maks} ve eğri altı alan (EAA_t) 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. SSS konsantrasyon aralığı, hasta

popülasyonunun tümünde gözlemlenen plazma vorikonazol konsantrasyon aralığı ile benzer olmuştur.

Biyotransformasyon:

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

Vorikonazol farmakokinetiğinin bireyler arası değişkenliği yüksektir.

In vivo çalışmalar, vorikonazol metabolizmasında CYP2C19'un etkili olduğunu göstermiştir. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Örneğin, Asyalı toplulukların %15-20'sinin zayıf metabolizör olması beklenir. Beyaz ve siyah ırkta zayıf metabolizörlerin prevalansı % 3-5'dir.

Beyaz ve Japon sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, zayıf metabolizörlerin, homozigot yaygın metabolizör karşılaştırma grubuna göre ortalama olarak 4 kat daha fazla vorikonazole (EAA₇) maruz kaldıklarını göstermiştir. Heterozigot yaygın metabolizörler, homozigot yaygın metabolizör 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'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 3 mg/kg intravenöz veya 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.

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'da 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 güvenilirlik profili yaşlı ve genç hastalarda benzer olmuştur ve bu nedenle yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Çocuklar:

Pediyatrie önerilen oral doz, 2-12 yaşlarındaki 47 immun yetmezliği olan pediyatrik hastanın yer aldığı, günde 2 kez 4-6 mg/kg çoklu oral süspansiyon dozlarının kullanıldığı bir farmakokinetik çalışmanın, popülasyon farmakokinetik analiz verilerine dayanmaktadır.

Pediyatrik ve erişkin popülasyon farmakokinetik verilerinin karşılaştırılmasına göre, günde 2 kez 200 mg'lık bir idame dozunu takiben, erişkinlerde elde edilenlerle karşılaştırılabilir maruziyetler elde etmek için, pediyatrik hastalarda vücut ağırlığından bağımsız olarak günde 2 kez 200 mg oral solüsyon dozu gerekmektedir. Pediyatrik hastalarda, düşük vücut ağırlıklarında düşük biyoyararlanım ve daha fazla vücut ağırlıklarında daha yüksek biyoyararlanım şeklinde bir genel eğilim vardır (erişkinlerde gösterilen düzeylere yakın).

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, 2-12 yaşlarındaki hastalarda günde 2 kez 200 mg oral solüsyon doz rejiminde, yaş veya ağırlığa göre doz ayarlaması gerekmemektedir. Pediyatrik hastalarda yükleme dozu endike değildir. Malabsorbsiyonu veya yaşına göre düşük

vücut ağırlığına sahip pediyatrik hastalarda oral biyoyararlanım kısıtlı olabilir. Bu durumda vorikonazol IV olarak uygulanmalıdır.

Böbrek Bozukluğu:

Bir oral tek doz (200 mg) çalışmasında, normal böbrek fonksiyonu ve hafif (kreatinin klerensi 41-60 ml/dak.) – ciddi (kreatinin klerensi <20 ml/dak.) böbrek yetmezliği olan hastalarda, vorikonazol farmakokinetiği böbrek bozukluğundan önemli ölçüde etkilenmemiştir. Değişik derecelerde böbrek bozukluğu olan hastalarda vorikonazolün plazma proteinlerine bağlanması benzer olmuştur. Bu nedenle hafiften ciddiye böbrek bozukluğu olan hastalarda oral doz için herhangi bir ayarlama gerekmez.

Eğer oral tedavi mümkün değilse ve yarar riskten fazlaysa, intravenöz vorikonazol uygulanmasına karar verilebilir. Bu durumda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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.

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. VORİFULL kullanan ve hafif (Child-Pugh A) ve orta (Child-Pugh B) şiddette karaciğer sirozu olan hastalarda, standart yükleme doz rejiminin ardından idame dozunun yarı yarıya azaltılarak uygulanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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) olmuştur. Terapötik çalışmalarda ortalama, maksimum ve minimum plazma vorikonazol konsantrasyonları ile etkinlik arasında pozitif bir ilişki bulunamamıştır.

Klinik çalışma verilerinin Farmakokinetik-Farmakodinamik analizleri sonucunda, plazma vorikonazol konsantrasyonları ile hem karaciğer fonksiyon test 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 hiçbir zarara işaret etmemiştir.

Üreme fonksiyon testleri (bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon)

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz DC

Prejelatinize Nişasta

Kroskarmelloz Sodyum

Povidon K25

Magnezyum Stearat

Opadry White 85G18490 (Polivinil alkol, talk, makragol/PEG 3350, lesitin (soya) (E322), titanyum dioksit (E171))

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 tablet PVC şeffaf / alüminyum blister ambalajlarda ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıklar Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Maltepe Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No: 2/14

Zeytinburnu /İSTANBUL

Tel : +90 212 481 67 38

Fax: +90 212 481 67 38

E-posta: info@optoilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

246/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ