

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VFEND® IV 200mg infüzyon çözeltisi için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vorikonazol 200 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

VFEND infüzyon çözeltisi için tozdur.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

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

Invazif 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

Bolus enjeksiyon için uygun değildir. I.V. infüzyon için dilüe edilmelidir.

Kan ürünleri ve konsantre elektrolitler:

VFEND infüzyon çözeltisi, ayrı intravenöz yollardan (veya kanülden) uygulanan iki ayrı infüzyon olsa dahi herhangi bir kan ürünü veya kısa dönem konsantre elektrolit infüzyonu ile eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Vorikonazol terapisine başlanılmadan önce hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Kardiyovasküler istenmeyen etkiler).

Elektrolit içeren intravenöz çözeltiler (konsantre olmayan):

Vorikonazol elektrolit içeren diğer intravenöz çözeltiler (konsantre olmayan) ile eşzamanlı olarak uygulanabilir. Ancak ayrı yollardan infüze edilmelidir.

Total parenteral beslenme (TPB):

VFEND infüzyon çözeltisi ile birlikte reçete edilen total parenteral beslenme (TPB) çözeltileri ayrı yoldan infüze edilmek koşuluyla uygulanabilir (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler).

Çoklu lümen kateterinden infüze ediliyorsa, TPB için kullanılacak giriş vorikonazol için kullanılan girişten farklı olmalıdır.

VFEND'in ayrıca 50 mg ve 200 mg film kaplı tablet formları bulunmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde kullanım

Kararlı duruma yakın olan plazma konsantrasyonlarının birinci günde elde edilebilmesi için, VFEND tedavisi intravenöz veya oral yoldan verilen özel yükleme doz rejimi ile başlatılmalıdır. Oral biyoyararlanımının yüksek (%96; bkz. Bölüm 5.2 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 invazif <i>Candida</i> /Invazif 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 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 rifabutin veya fenitoin verilebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 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, efavirenzin başlangıç dozuna dönülmelidir. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

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

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

VFEND infüzyon çözeltisinin bolus injeksiyon şeklinde uygulanması önerilmez.

VFEND'in maksimum uygulama hızı, saatte 3mg/kg olmalı ve 1-2 saatten uzun sürmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği**

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

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

İntravenöz SBECD çözücü ajan 55 mL/dak'lık klerens ile hemodiyalize edilir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon testlerindeki (ALT, AST) yükselmelerle kendini gösteren akut karaciğer hasarı olan hastalarda doz ayarlaması 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 VFEND çalışılmamıştır. VFEND, 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 etkililik 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.

Pediyatrik hastalar günde 2 kez 7 mg/kg intravenöz dozu tolere edemezlerse, popülasyon farmakokinetik analizi ve önceki klinik deneyime dayanılarak, günde 2 kez 4 mg/kg doza düşürülebilir. Bu, yetişkinlerde günde 2 kez 3 mg/kg dozuna eşdeğer olmaktadır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Yetişkinlerde kullanım).

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

Adolesan çağında (12 – 16 yaş arası) yetişkin dozu verilmelidir.

Geriyatrik popülasyon

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

CYP3A4 substratları terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid 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. 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 VFEND 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 güvenilirlik verileri).

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 herhangi birinde klinik olarak anlamlı olan eşik değeri 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 düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Karaciğer toksisitesi

Klinik çalışmalarda, VFEND tedavisi sırasında altta yatan başka ciddi durumları olan hastalarda (çoğunlukla hematolojik malignite), seyrek (\geq % 0.1 ve $<$ %1)de olsa ciddi (klinik hepatit, kolestaz ve ölüme sonuçlanabilecek 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. VFEND tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik gelişen hastalar, daha ciddi karaciğer hasarı gelişmesi olasılığına karşı düzenli olarak izlenmelidir. VFEND ile bağlantılı olabilecek karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse, VFEND 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 VFEND'in içeriğinde bulunan bir yardımcı madde olan siklodekstrin başlıca böbreklerden atıldığı için, serum kreatinin düzeyi ≥ 220 mikromol/L (2.5mg/dL) olan hastalara oral tedavi önerilir.

Eğer oral tedavi mümkün değilse ve yarar riskten fazlaysa, intravenöz VFEND 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, VFEND tedavisi sırasında, nadir olarak Stevens-Johnson Sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. Eğer hastalarda döküntü gelişirse, hasta yakından izlenmelidir, lezyonlar ilerlerse VFEND kesilmelidir.

Ayrıca VFEND, fototoksisite ve psödoporfiri ile ilişkilendirilmiştir. VFEND 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 VFEND maruziyetini kısıtlama ihtiyacını değerlendirmelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler – Tedavi süresi). Fototoksisite ve immüsupresyon 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, VFEND 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. Oral biyoyararlanım, 2 ila 12 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda malabsorpsiyon ve düşük vücut ağırlığı nedeniyle kısıtlı olabilir. Bu vakalarda intravenöz vorikonazol 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 diğer 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 kullanılmalıdır (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 kullanılmalıdır (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)

Bu tıbbi ürün her flakonda 217.6 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aksi belirtilmedikçe, ilaç etkileşim çalışmaları, sağlıklı erkek gönüllülerde, günde iki kere 200 mg oral vorikonazol, 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'sını 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).

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

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

Ranitidin (gastrik pH'yı artırır): Ranitidin (günde iki kere 150 mg), vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sının üzerinde herhangi bir 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 üzerinde etkileri:

Vorikonazol, sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4'ün 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 (örn. bazı antihistaminikler, kinidin, sisaprid, pimozyd) ile metabolize olan maddelerin plazma düzeylerini artırma potansiyeli olan durumlarda, vorikonazolün, bu ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. aşağıdaki bölüm ve Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Everolimus (CYP3A4 substratı, P-gp substratı): Vorikonazolün everolimus ile birlikte kullanılması önerilmez. Çünkü 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. Çünkü 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} ' nı % 556 ve EAA'sını % 1014 artırmıştır. Vorikonazol ve sirolimusun birlikte verilmesi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Ergot alkaloidleri (CYP3A4 substratları): Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol ergot alkaloidlerinin (örn. 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 artırmıştır. 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 - 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 düzeyleri nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Vorikonazol kesildiğinde, takrolimus düzeyleri dikkatle izlenmelidir ve gerekli olduğunda doz artırılmalıdır.

Metadon (CYP3A4 substratı): Metadon idame dozu (30-100 mg qd) alan kişilerde, oral vorikonazolun 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 fenitanil $EAA_{0-\infty}$ 'sında (sıfırdan sonsuza zaman aralığında plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan) 1.4 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. Gerekteğinde fentanil doz 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 opiyatlar ile ilişkili istenmeyen olaylar için uzun süreli yakından takip tavsiye edilmektedir.

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

Diğer oral antikoagülanlar örn. fenprokumon, asenokumarol (CYP2C9, CYP3A4 substratları): Çalışılma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol kumarinlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir 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.

Sulfonilüreler (CYP2C9 substratı): Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol, sulfonilürelerin (örn; tolbutamid, glipizid ve gliburid) plazma düzeylerini artırabilir 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 artırabilir ve bu durum nörotoksositeye 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 60mg) C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla %11 ve %34 oranında arttırmıştır. Doz ayarlaması önerilmez.

Digoksin (P-glikoproteinlerle taşınma): Vorikonazol, digoksinin (günde tek doz 0.25mg) C_{maks} ve EAA 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 artırmıştır.

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'sını % 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 indükleyicisi): Yarar riskten daha ağır basmadığı takdirde vorikonazol fenitoinle birlikte kullanılmalıdır. Fenitoin (günde tek doz 300 mg), vorikonazolün C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla %49 ve %69 düşürmüştür. Vorikonazol (günde iki kere 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 artırmıştır. Vorikonazolle beraber fenitoin veriliyorsa, fenitoin plazma düzeyleri dikkatle izlenmelidir.

Vorikonazolün idame dozu intravenöz uygulama için her 12 saatte bir 5 mg/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 kullanılmalıdır. 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' sını, tek başına günde 2 kez 200 mg dozunda uygulamasına oranla, sırasıyla % 96 ve % 68 seviyelerinde 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} ' nu % 195 ve EAA'sını % 331 artırmıştır.

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 beraber 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 artırmıştır. Vorikonazolün dozunun ayarlanması önerilmez. Vorikonazol, omeprazolün C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla % 116 ve % 280 artırmıştır. Omeprazol alan hastalara vorikonazol başlanacaksa, 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 artırmıştır. 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 progestajen 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'sında sırasıyla %57 (%90 Güven aralığı: %20, %107) ve %79 (%90 Güven aralığı: %40, %128) artmıştır. 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 800mg) vorikonazolün C_{maks} , C_{min} ve EAA üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

Vorikonazolün, indinavirin (günde üç defa 800mg) C_{maks} , C_{min} ve EAA üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

Diğer HIV proteaz inhibitörleri (CYP3A4 substratları ve inhibitörleri): *İn vitro* çalışmalar, vorikonazolün HIV proteaz inhibitörlerinin (örn. sakinavir, amprenavir ve nelfinavir) metabolizmasını inhibe edebileceğini göstermektedir. *İn 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): *İn vitro* çalışmalar, vorikonazolün metabolizmasının delavirdin ve efavirenz 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 efaviravenzin yanında inhibe edebilir. Vorikonazol ve NNRTI'lar birlikte uygulanırken hastalar ilaç toksisitesi açısından dikkatlice 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 kontrolü 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.

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

Laktasyon dönemi:

Vorikonazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. VFEND 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

VFEND'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 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 görmüşlerdir, bunlardan 136 hasta 6 aydan uzun süre ile vorikonazol almıştır.

Aşağıdaki tablo 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 tabloda, 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 $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$ ve seyrek $\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$ ve çok seyrek $< 1/10000$) açısından listelenmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre gösterilmiştir. En sık raporlanan 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 :Hipertirodizim, hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın :Hipokalemi, hipoglisemi

Yaygın olmayan :Hiperkolesterolemi

Psikiyatrik hastalıklar

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, siklerit, 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 hastalıklar

Yaygın	:Hipotansiyon, tromboflebit, flebit
Seyrek	:Lenfanjit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın	:Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı
Yaygın	:Dudak iltihabı, gastroenterit
Yaygın olmayan	:Kabızlık, duodenit, dispepsi, dış eti iltihabı, dil iltihabı, pankreatit, dilde ödem, peritonit
Seyrek	:Psödomembranöz kolit, disguzi

Hepato-bilier hastalıklar

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, fotosentivite ile ilişkili deri reaksiyonları, alopesi, eksfoliyatif 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 yolu bozuklukları

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 ile tedaviye bağlı görme bozuklukları çok yaygındır. . Bu çalışmalarda, hastaların yaklaşık %21' inde görme duyusunda değişim/artma , bulanık görme, renk görmede değişiklik veya fotofobi oluşmuştur. Görme değişiklikleri geçici ve tamamiyle geri dönüşlüdür, büyük kısmı 60 dakika içinde kendiliğinden düzelmiştir ve klinik olarak belirgin uzun süreli görsel etki gözlenmemiştir. Vorikonazolün tekrarlanan dozlarında azalma olduğuna dair kanıt vardır. Görmede değişiklik genelde hafiftir, nadiren ilacın bırakılmasını gerektirir ve uzun dönem 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, 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.

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 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 VFEND kesilmelidir. Uzun süre vorikonazol tedavisi olan 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 genel 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.

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

Pediyatrik kullanım

Vorikonazolün güvenirliliği, 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 oluşununun yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu gösterse bile erişkinlerdekine benzerdi. 2 yaşından kkk 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 ocuk hastalarda pankreatit rapor edilmiştir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Sağlıklı kişilerde VFEND'in intravenöz infüzyonu sırasında, yüz kızarması, ateş, terleme, taşikardi, göğüste sıkışma, nefes darlığı, baygınlık, bulantı, kaşıntı ve döküntü dahil anafilaktoid reaksiyonlar grlmştir. Semptomlar, infüzyon başladıktan hemen sonra ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve nlemler).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda kaza sonucu üç doz aşımı vakası grlmştir. 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. Ayrıca gastrik lavaj düşünülebilir.

Vorikonazol 121 mL/dak. lık bir klerensle hemodiyaliz edilir. SBECD, intravenöz üzücü, 55 ml/dak.lık bir klerensle hemodiyaliz edilir. Doz aşımında hemodiyaliz uygulanması vorikonazol ve SDECD intravenöz zcnn vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik zellikler

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 yüksek 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 fırsattı fungal patojenlere karşı *in vitro* fungusit etki gösterir. Etki mekanizması, ergosterol biyosentezinde zorunlu bir adım olan fungal sitokrom P450 aracılığıyla yapılan 14-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, klinik sonuçlar ve 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 (genellikle kısmi veya tam yanıt (bkz. Klinik Deneyim) şunlardır; *Alternaria* türlerine ait izole vakalar, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* türleri, *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *P. marneffei* dahil *Penicillium* türleri, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* ve *T. 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. Belgelemiş 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 hematopoitik dokuların malign neoplazması 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 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 neden olacağı, intravenöz uygulamada dozun günde iki kez 3mg/kg'dan 4mg/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 kere 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 EAA 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 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 en çok CYP2C19'un etkili olduğunu göstermiştir. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Örneğin, Asyalı toplulukların %15-20'sinin zayıf metabolizör olması beklenir. Beyazlar 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 (EAA) 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'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 3 mg/kg intravenöz veya 200mg oral uygulama durumunda yaklaşık 6 saattir. Non-lineer farmakokinetiği yüzünden, terminal yarılanma ömrü, vorikonazolün birikmesi veya atılımı için bir tahminde bulunma konusunda faydalı olmaz.

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

Böbrek Bozukluğu:

Orta derecede – ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan (serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 220 mikromol/L (2.5 mg/dL)) hastalarda intravenöz VFEND'in içeriğinde bulunan bir yardımcı madde olan siklodekstrin, başlıca böbreklerden atıldığı için birikim yapar (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer Bozukluğu:

Oral bir tek dozun (200mg) ardından, hafif (Child-Pugh 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 (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 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 hepatotoksisite gelişmiştir. Sıçan, fare ve köpeklerde vorikonazol minimal adrenal değişikliklere neden olmuştur. Konvansiyonel güvenlilik

farmakolojisi, genotoksisite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen prelinik veriler, insana yönelik özel herhangi bir zarara işaret etmemiştir.

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

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 sağkalım oranlarını düşürmüştür. Doğum üzerindeki etkileri, estradiol düzeylerinde azalmayı da içeren olasılıkla türe spesifik mekanizmalar aracılığı ile olmaktadır ve diğer azol antifungal ilaçlarla gözlenen etkilerle uyumludur.

Tekrarlanan dozlarda yapılan toksisite çalışmalarında elde edilen prelinik verilere göre IV çözelti yardımcı maddesi SBECD'nin primer etkileri, idrar yolları epitelinde boşluk oluşması (vokolasyon) ile, karaciğer ve akciğerde makrofajları aktive etmesidir. GPMT (kobay maksimizasyon test) sonucu pozitif, olduğundan reçeteleyenler intravenöz formülasyonların aşırı duyarlılık potansiyeline karşı duyarlı olmalıdır. SBECD çözücüsü ile standart genotoksisite ve üreme çalışmaları insanlar için özel bir risk bulunmadığını ortaya çıkarmıştır. SBECD çözücüsü ile karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır. SBECD çözücüsünde bulunan bir impüritenin kemirgenlerde karsinogenesis bakımından alkilleyici bir mutajenik madde olabileceği gösterilmiştir. Bu impürite insanlar için karsinojenik potansiyel bir madde olarak düşünülebilir. Bu verilerin ışığında, IV formülasyon ile tedavi 6 aydan uzun sürmemelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sülfobütil eter β -siklodekstrin sodyum(sbecd)
Enjeksiyonluk su
Nitrojen

6.2 Geçimsizlikler

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

Kan Ürünleri ve Konsantre Elektrolit Takviyesi

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

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

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

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

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

VFEND IV İnfüzyon Çözeltisi için Toz çözülmeden önce 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şişe : Saydam, renksiz, Tip I kristal cam şişe, 30 ml

Tapı : Artikel no. 1319, 20 mm 4432/50 gri silikonlu liyofilizasyon tapaları
(basic polymer; chlorobutyl –isoprene)

Kapsül: Flip-off, polypropylene, 20 mm disk

Alm kapak: Aluminium 3003H-14, dış yüzeyi laklı

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

VFEND IV 200mg İnfüzyon Çözeltisi için Toz tek kullanımlık flakonlar halinde piyasaya sunulmuştur. Beher ml'sinde 10mg vorikonazol içeren berrak çözelti elde etmek için, flakon içeriğini 20ml'ye tamamlayacak şekilde 19ml enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır. Eğer flakondaki vakum seyrelticiyi flakon içine çekmezse flakon atılmalıdır. Uygulama için, gerekli hacimdeki sulandırılmış çözelti (tablo aşağıdadır) tavsiye edilen uyumlu bir infüzyon çözeltisine (detayları aşağıdadır) ilave edilir ve gereksinime göre 0.5-5mg/ml konsantrasyondaki VFEND çözeltisi elde edilir.

10 mg/ml VFEND Konsantre Çözelti için Gerekli Hacimler

Vücut ağırlığı (kg)	VFEND Konsantre Çözelti (10 mg/ml) hacmi:			
	3 mg/kg doz (flakon sayısı)	4 mg/kg doz (flakon sayısı)	6 mg/kg doz (flakon sayısı)	7 mg/kg doz (flakon sayısı)
10	-	4.0 ml (1)	-	7.0 ml (1)
15	-	6.0 ml (1)	-	10.5 ml (1)
20	-	8.0 ml (1)	-	14.0 ml (1)
25	-	10.0 ml (1)	-	17.5 ml (1)

30	9.0 ml (1)	12 ml (1)	18 ml (1)	21.0 ml (2)
35	10.5 ml (1)	14 ml (1)	21 ml (2)	24.5 ml (2)
40	12 ml (1)	16 ml (1)	24 ml (2)	28.0 ml (2)
45	13.5 ml (1)	18 ml (1)	27 ml (2)	31.5 ml (2)
50	15.0 ml (1)	20 ml (1)	30 ml (2)	35.0 ml (2)
55	16.5 ml (1)	22 ml (2)	33 ml (2)	-
60	18.0 ml (1)	24 ml (2)	36 ml (2)	-
65	19.5 ml (1)	26 ml (2)	39 ml (2)	-
70	21.0 ml (2)	28 ml (2)	42 ml (3)	-
75	22.5 ml (2)	30 ml (2)	45 ml (3)	-
80	24.0 ml (2)	32 ml (2)	48 ml (3)	-
85	25.5 ml (2)	34 ml (2)	51 ml (3)	-
90	27.0 ml (2)	36 ml (2)	54 ml (3)	-
95	28.5 ml (2)	38 ml (2)	57 ml (3)	-
100	30.0 ml (2)	40 ml (2)	60 ml (3)	-

VFEND IV 200mg İnfüzyon Çözeltisi için Toz koruyucu içermeyen tek dozluk steril liyofildir. 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 sodyum klorür intravenöz infüzyon

Ringer laktat intravenöz infüzyon karışımı

%5 glukoz ve Ringer laktat intravenöz infüzyon karışımı

%5 glukoz ve %0.45 sodyum klorür intravenöz infüzyon

%5 glukoz intravenöz infüzyon

20mEq potasyum klorür intravenöz infüzyonu içinde %5 glukoz

%0.45 sodyum klorür intravenöz infüzyon

%5 glukoz ve %0.9 sodyum klorür intravenöz infüzyon

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

7. RUHSAT SAHİBİ

PFIZER İLAÇLARI LTD ŞTİ. Muallim Naci Cad. No:55 34347

Ortaköy-İSTANBUL

Tel : (0-212) 310 70 00

Faks : (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

117/47

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

29/03/2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ