

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VFEND 40 mg/ml oral süspansiyon için toz

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Vorikonazol 3000.0 mg/şişe (sulandırıldıktan sonra 40 mg/ml)

#### Yardımcı madde:

Sükroz 40680.0 mg/şişe (sulandırıldıktan sonra 542.4 mg/ml)

Sodyum benzoat 180.0 mg/şişe (sulandırıldıktan sonra 2.4 mg/ml)

Sodyum sitrat 225.0 mg/şişe (sulandırıldıktan sonra 3 mg/ml)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

VFEND 40 mg/ml oral süspansiyon tozudur.

Beyaz-kırık beyaz renkteki toz sulandırılarak beyaz-kırık beyaz renkli portakal aromalı süspansiyon elde edilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

İnvazif aspergillozun tedavisinde,

Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde,

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

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

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

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

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji:

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, antiinfektif tedavisi gerektiği şekilde ayarlanmalıdır.

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

VFEND'in ayrıca 50 mg, 200 mg film kaplı tablet ve 200 mg enjeksiyonluk solüsyon için toz 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.

Yetişkinler, 12-14 yaş arası ( $\geq 50$  kg) adolesanlar ve kilodan bağımsız olarak 15-17 yaş arası genç hastalar için önerilen dozlarla ilgili ayrıntılı bilgiler aşağıdaki tabloda verilmiştir:

	Intravenöz	Oral (Tablet ve Süspansiyon)	
		40 kg ve üzerindeki hastalarda	40 kg'ın altındaki hastalarda
<b><u>Yükleme Doz Rejimi (ilk 24 saat)</u></b>	6mg/kg Her 12 saatte bir (ilk 24 saat için)	400 mg (10 ml) Her 12 saatte bir (ilk 24 saat için)	200 mg (5 ml) Her 12 saatte bir (ilk 24 saat için)
<b><u>İdame Dozu (ilk 24 saatten sonra)</u></b>	4 mg/kg günde 2 kez	200 mg (5 ml) günde 2 kez	100 mg (2.5 ml) günde 2 kez

2 - < 12 yaş arasındaki çocuklarda ve 12-14 yaş arası (< 50 kg) genç adolesanlarda önerilen idame doz rejimi için bölüm 4.2 "Pediatrik Popülasyon" başlığı altına bakınız.

### Doz ayarlaması

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

Eğer hastalar bu kadar yüksek dozda (günde iki kez 300 mg oral gibi) tedaviyi tolere edemiyorsa, 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'ın altındaki 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'ın altındaki 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).

Eğer vorikonazol idame dozu 12 saatte bir 400 mg'a çıkarılır ve efavirenz dozu yarıya (örn.300 mg/gün) düşürülürse efavirenz ile vorikonazol birlikte kullanılabilir. Vorikonazol tedavisi kesildiğinde efavirenz başlangıç dozu tekrar düzenlenmelidir. (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 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.

VFEND oral süspansiyon, yemekten en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

Şişeyi açınız ve 46 ml su ilave ediniz. Kapalı şişeyi yaklaşık 1 dakika kuvvetlice çalkalayınız. Çocuk kilitli kapağı açınız ve adaptörü şişenin boynuna takınız. Hazırlanmış süspansiyon için 14 gün olan raf ömrünü (oda sıcaklığında 15-30°C'de) dikkate alarak etikete son kullanma tarihini yazınız.

Her kullanımdan önce hazırlanmış süspansiyonun bulunduğu kapalı şişeyi yaklaşık 10 saniye çalkalayınız. Hazırlanmış oral süspansiyon sadece her pakette bulunan oral doz şırıngası ile uygulanmalıdır.

VFEND Oral Süspansiyon ve 40 mg/ml'lik hazırlanmış oral süspansiyon başka bir ilaç veya ilave tatlandırıcı maddelerle karıştırılmamalıdır. Süspansiyonun su veya başka maddelerle daha da sulandırılmaması gerekmektedir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek yetmezliği**

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

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

### **Karaciğer yetmezliği**

Karaciğer fonksiyon testlerindeki (ALT, AST) yükselmelerle kendini gösteren akut karaciğer hasarı olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir Ancak artan yükselmelerde karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir.

VFEND 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 etkinlik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler, 5.1 Farmakodinamik özellikler). Bu nedenle vorikonazolün 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez.

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

<b>Yükleme dozu</b>	Oral veya intravenöz yükleme dozu önerilmemektedir	
<b>İdame dozu</b>	<b>İntravenöz Doz*</b>	<b>Oral Süspansiyon**</b>
	7 mg/kg günde 2 kez	200 mg (5 ml) günde 2 kez

\* 2 - < 12 yaş arasında immün yetmezliği olan 82 hastada yapılan popülasyon farmakokinetik analizine dayanmaktadır.

\*\* 2 - < 12 yaş arasında immün yetmezliği olan 47 hastada yapılan popülasyon farmakokinetik analizine dayanmaktadır.

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

Pediyatrik doz önerileri VFEND' in oral süspansiyon formülasyonu kullanılarak yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Pediyatrik popülasyonda oral süspansiyon ve tablet formülasyonları arasında biyoeşdeğerlilik çalışmaları yapılmamıştır. Pediyatrik popülasyonda varsayılan kısıtlı gastro-enterik geçiş zamanı dikkate alındığında, çocuk hastalarda erişkinlere göre tabletlerin absorpsiyonu farklı olabilir. Bu nedenle 2 - <12 yaş arasındaki çocuklarda oral süspansiyon formülasyonunun kullanılması önerilmektedir.

#### **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 yükselen plazma düzeyleri QT<sub>c</sub>'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 olmaktadır. (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Rifampisin, karbamazepin ve fenobarbital gibi uzun etkili barbitüratların vorikonazol ile birlikte kullanılması kontrendikedir, çünkü bu ilaçlar vorikonazol ile birlikte kullanıldığında, vorikonazolün plazma düzeylerini önemli ölçüde düşürebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Yararı zararından fazla olmadığı sürece, rifabutinin ile vorikonazolün birlikte kullanımından kaçınılmalıdır

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

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

Vorikonazolün yüksek doz ritonavir ile birlikte kullanımı (günde 2 kez 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)

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

#### 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).

##### Kardiyovasküler etkiler

Vorikonazolün de dahil olduğu bazı azoller EKG'de QT aralığının uzamasıyla ilişkilendirilmişlerdir. Vorikonazol kullanan ve daha önce kardiyotoksik kemoterapi hikayesi, kardiyomiyopati, hipokalemi ve duruma katkıda bulunabilecek eş zamanlı ilaç kullanma öyküsü gibi risk faktörlerine sahip hastalarda, nadir olarak *torsades de pointes* vakaları görülmüştür.

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

- Konjenital veya edinilmiş QT aralığı uzaması
- Kardiyomiyopati, özellikle kalp yetmezliği olduğunda
- Sinüs bradikardisi
- Mevcut semptomatik aritmi
- QT aralığı 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 gönüllülerde günlük dozun 4 katına kadar tek doz vorikonazol uygulamasının QT aralığının uzaması üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma gruplarında yer alan hiçbir bireyde klinik olarak anlamlı olan potansiyel eşik değeri 500 msn'yi geçen bir aralık gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

##### Karaciğer toksisitesi:

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

##### Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi:

VFEND tedavisi başlangıcında ve VFEND tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik gelişen hastalar, daha ciddi karaciğer hasarı gelişmesi olasılığına karşı düzenli olarak

izlenmelidir. Hastaların takibi hepatik fonksiyonların (özellikle karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin) laboratuvar ortamında değerlendirilmesini kapsar. Karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse, VFEND tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir. Hepatik fonksiyonlar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde izlenmelidir.

#### Görme ile ilgili advers etkiler

Pazarlama sonrası deneyimlerde, bulanık görme, optik nörit ve papilla ödemi dahil uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir. Bu advers etkiler, başlıca alta yatan hastalığı olan ve/veya eşzamanlı ilaç tedavisi gören, durumu ciddi olan hastalarda gerçekleşmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

#### Böbrekle ilgili advers etkiler

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

#### Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi

Hastalar anormal böbrek fonksiyonları gelişimine karşı izlenmelidir. Bu süreç laboratuvar değerlendirmesini, özellikle serum kreatini kapsar.

Intravenöz VFEND'in 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 VFEND uygulanmasına karar verilebilir.

#### Pankreatik fonksiyonların izlenmesi

Akut pankreatit risk faktörü olan hastalar, özellikle çocuklar, (örn. yakın zamanda kemoterapi tedavisi uygulanmış hastalar, hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalar), vorikonazol tedavisi boyunca pankreatit gelişimi için 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 immunosupresyon 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 etkinlik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. 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.

#### 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)

#### Metadon (CYP3A4 substratı)

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

#### Kısa etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı)

Vorikonazolle birlikte verildiklerinde, alfentanil, fentanil ve yapısı alfentanile benzeyen ve CYP3A4 ile metabolize edilen diğer kısa etkili diğer opiyatların (örn. sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Vorikonazolle beraber kullanıldığında, alfentanilin yarı ömrü 4 kat kadar uzamıştır, ayrıca yayınlanan bağımsız bir çalışmaya göre fentanilin vorikonazol ile birlikte kullanılması fentanilin ortalama  $EAA_{0-\infty}$ 'sında artış ile sonuçlanmaktadır. Kısa etkili opiyatlar ile ilişkili yan etkilerin yakından takip edilmesi gerekli olabilir. (daha uzun süreli solunum monitorizasyonunu da içerir.)

#### Uzun etkili opiyatlar (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. (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)



Flukonazol (CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörleri)

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

(bkz. Bölüm 4.5 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, 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri; efavirenz ve vorikonazolün standart dozlarıyla kontrendikasyon için bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Everolimus (CYP3A4 substratı, P-gp substratı)

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

VFEND tedavisi sırasında direkt güneş ışığından kaçınılmalıdır.

Bu ürün sükroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 81.5 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 200mg oral vorikonazol, kararlı duruma ulaşmaya kadar tekrarlanan dozlarda yapılmıştır. Bu sonuçlar diğer topluluklar ve uygulama yolları ile uyumludur.

Bu bölümde diğer ilaçların vorikonazol üzerine etkileri vorikonazolün diğer ilaçlar üzerine 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 hiçbir önemli farmakokinetik etkileşimi olmayanlar fakat bu terapötik alanda klinik olarak ilgilenebilecekler.

Diğer ilaçların vorikonazol üzerine 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, yükseltebilir veya düşürebilir.

Vorikonazolün aşağıda belirtilen ajanlarla birlikte kullanımı kontrendikedir:

St John's Wort (sarı kantaron) (CYP450 indükleyici; P-gp indükleyici)

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan 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 vorikonazolü 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  $EAA\tau'$ 'ni (belli bir doz aralığında plazma konsantrasyonu - zaman eğrisi altında kalan alan), sırasıyla, % 93 ve % 96 azaltmıştır. Vorikonazolle beraber rifampisin verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Ritonavir (güçlü CYP 450 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 vorikonazolün kararlı durum  $C_{maks}$ 'ını ortalama % 66 ve  $EAA\tau'$ 'ni ortalama % 82 azaltırken, düşük doz ritonavir (100 mg, günde 2 kez) vorikonazolün  $C_{maks}$ 'ını ortalama %24 ve  $EAA\tau'$ 'ni ortalama % 39 azaltmıştır. Yüksek doz çalışmasında, vorikonazol verilmesi, ritonavirin ortalama  $C_{maks}$  ve  $EAA\tau'$ 'ni üzerinde anlamlı bir etkiye neden olmazken, düşük doz ritonavir etkileşim çalışmasında, ritonavir kararlı durum  $C_{maks}$ 'da ortalama %25 ve  $EAA\tau'$ '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 P450 inhibitörüdür ve gastrik pH'ı artırır)

Simetidin (günde iki doz 400mg), vorikonazolün  $C_{maks}$  ve  $EAA\tau'$ 'ni sırasıyla %18 ve % 23 oranında yükseltmiştir. Vorikonazol için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Ranitidin (gastrik pH'ı artırır)

Ranitidin (günde iki kere 150 mg), vorikonazolün  $C_{maks}$  ve  $EAA\tau'$  nı üzerine hiçbir anlamlı etki yapmamıştır.

Makrolid antibiyotikler

Eritromisin (CYP3A4 inhibitörü; günde iki kere 1 g) ve azitromisin (günde bir kere 500 mg), vorikonazolün  $C_{maks}$  ve  $EAA\tau'$  nı üzerine hiçbir anlamlı etki yapmamıştır.

Vorikonazolün diğer ilaçlar üzerine 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, pimoizid) 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, pimoizid ve kinidin (CYP3A4 substratları)

Çalışma yapılmamakla birlikte, vorikonazolün terfenadin, astemizol, sisaprid, pimoizid veya kinidin ile birlikte verilmesi kontrendikedir. Çünkü bu ilaçların plazma düzeylerinin artması QTc aralığının uzamasıyla ve nadiren de olsa *torsades de pointes* g elişimine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ).

Sirolimus (CYP3A4 substratı)

Vorikonazol sirolimusun (2 mg tek doz)  $C_{maks}$ ' nı % 556 ve  $EAA\tau'$  nını % 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  $EAA\tau'$  nı 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  $EAA\tau$ 'nı (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 seviyelerinin dikkatlice 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 (günde bir defa 32-100 mg) 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  $EAA\tau$  ve 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  $EAA\tau$  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)

Oral yolla verilen sabit dozlu vorikonazol, tek doz olarak uygulanan alfentanil  $EAA\tau$ ' nı 6 katı kadar artırmıştır. Vorikonazolle birlikte verildiklerinde, alfentanil ve yapısı alfentanile benzeyen diğer kısa etkili diğer opioidlerin (örn. fentanil ve sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz.bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### Fentanil (CYP3A4 substratı)

Yayımlanan bağımsız bir çalışmada, intravenöz tek doz fentanil (5  $\mu$  g/kg) ile vorikonazolün (1. gün 12 saatte bir 400 mg, sonra 2. gün 12 saatte bir 200 mg) birlikte kullanımında, ortalama fentanil  $EAA_{0-\infty}$ 'nda 1.34 kat artış görülmüştür (aralık 1.12-1.60 kat). Fentanil ile birlikte vorikonazol kullanımında, hastaların solunum depresyonu ve fentanil ile ilgili diğer advers olaylar bakımından uzun süreli yakından takibi önerilir. Gerektiğinde fentanil dozu düşürülmelidir.

#### Uzun etkili opioidler (CYP3A4 substratı)

Yayımlanan 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  $C_{max}$ 'ında 1.7 kat (aralık 1.4-2.2) ve  $EAA_{0-\infty}$ 'nda 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 advers olaylar için uzun süreli yakından takip tavsiye edilmektedir.

Oral antikoagülanlar:

Varfarin (CYP2C9 substratı)

Vorikonazolün (günde iki kere 300mg), varfarin (tek doz 30mg) 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) Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol kumarinlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve bu nedenle protrombin zamanında artışa neden olabilir.

Kumarin preparatları alan hastalar eş zamanlı olarak vorikonazolla 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. Beraber kullanım durumunda kan glukozunun dikkatlice 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. Beraber kullanım durumunda statin dozunun ayarlanması önerilir. Yüksek statin seviyeleri ile birlikte rabdomiyoliz görülmüştür.

Benzodiazepinler (CYP3A4 substratı)

Klinik olarak çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazolün midazolamın 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 nörotoksisiteye neden olur. Bu nedenle, vinka alkaloidlerinin dozunun ayarlanarak verilmesi önerilir.

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ - CYP2C9 substratları)

Vorikonazol, 400 mg tek doz uygulanan ibuprofenin  $C_{maks}$  değerini %20,  $EAA\tau$  değerini %100 artırmıştır. Vorikonazol, 50 mg tek doz uygulanan diklofenakta ise  $C_{maks}$  değerini %114,  $EAA\tau$  değerini %78 artırmıştır. NSAİİ ile ilişkili advers etkiler ve toksisitenin yakından takibi tavsiye edilmektedir. NSAİİ'da doz ayarlaması gerekebilir.

Vorikonazol aşağıdaki ilaçlarla birlikte verildiğinde hiç 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  $EAA\tau'$  nı sırasıyla % 11 ve % 34 oranında artırmıştır. Doz ayarlaması önerilmez.

Digoksin (P-glikoproteinlerle taşınma)

Vorikonazol, digoksinin (günde tek doz 0.25mg)  $C_{maks}$  ve  $EAA\tau$  üzerinde hiç bir anlamlı etki yapmamıştır.

Mikofenolik asit (UDP-glukuronil transferaz substratı)

Vorikonazolün mikofenolik asitin (tek doz 1 g)  $C_{maks}$  ve  $EAA\tau'$  nı üzerinde hiç 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  $C_{maks}$  (maksimum plazma konsantrasyonu) ve  $EAA\tau'$ nı (belli bir doz aralığında plazma konsantrasyonu – zaman eğrisi altında kalan alan), 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  $EAA\tau'$ nı sırasıyla ortalama % 38 ve % 44 artırmıştır.

Sağlıklı bireyler ile yapılan ayrı bir çalışmada, 300mg 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  $EAA\tau'$  nında % 7 azalma ve  $C_{maks}$ ' da %23 artışla sonuçlanmıştır. Aynı zamanda günde bir kez 600 mg tek başına efavirenz uygulaması ile karşılaştırıldığında, efavirenz  $EAA\tau'$  nı % 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, günde 1 kez 300 mg gibi azaltılmalıdır (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 kullanılmamalıdır.

Fenitoin (günde tek doz 300 mg), vorikonazolün  $C_{maks}$  ve  $EAA$ 'nı sırasıyla % 49 ve % 69 düşürmüştür. Vorikonazol (günde iki kere 400 mg, bkz. Bölüm 4.2 Dozaj ve Uygulama Yöntemi),

fenitoinin (günde tek doz 300 mg)  $C_{maks}$  ve EAA $\tau$ 'nı sırasıyla % 67 ve % 81 oranında artırmıştır. Vorikonazolle beraber fenitoin veriliyorsa, fenitoin plazma düzeyleri dikkatle izlenmelidir. Vorikonazolün idame dozu intravenöz uygulama için günde iki kere 5mg/kg'a veya oral uygulamada günde iki kere 200mg'dan 400mg'a (40kg'dan az hastalar için günde iki kere oral 100mg'dan 200mg'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'nı, sırasıyla, %69 ve %78 düşürmüştür.

Günde 2 kez 350 mg vorikonazol rifabutinle birlikte uygulandığında,  $C_{maks}$  ve EAA'nı, tek başına günde 2 kez 200 mg dozunda uygulamasının, sırasıyla % 96 ve % 68' i 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'nı % 87 oranında yüksek bulunmuştur. Günde 2 kez 400 mg dozunda vorikonazol rifabutin'in  $C_{maks}$ ' nu % 195 ve EAA $\tau$ ' nı % 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 kere 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'nı sırasıyla %15 ve %41 artırmıştır. Vorikonazolün dozunun ayarlanması önerilmez. Vorikonazol, omeprazolün  $C_{maks}$  ve EAA'nı sırasıyla %116 ve %280 artırmıştır. 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'nında sırasıyla % 36 ve % 61 ve noretisteron  $C_{maks}$  ve EAA'nında sırasıyla % 15 ve % 53 artışla sonuçlanmıştır. Vorikonazolün  $C_{maks}$  ve EAA'nı ise sırasıyla % 14 ve % 46 artmıştır. İlaç alınmayan haftalarda vorikonazol seviyelerinin standart düzeye gelmesieceği 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 gözlenen hormonlar ile bağlantılı yan etkilerin insidansında artış belirlenmediğindenmadığından, 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)

8 sağlıklı erkekte 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) birlikte uygulanması vorikonazolün  $C_{maks}$  ve EAA'sında sırasıyla %57 (%90 Güvenlik aralığı: %20, %107) ve %79 (%90 Güvenlik aralığı: %40, %128) artışa neden olmuştur.

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 üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. Vorikonazolün, indinavirin (günde üç defa 800mg)  $C_{maks}$ ,  $C_{min}$  ve EAA üzerine 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 matabolizmasının HIV proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebileceğini de göstermektedir. Bununla beraber, diğer HIV proteaz inhibitörleri ile vorikonazolün kombinasyonunun 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, vorikonazolün 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 inhibe edebilir. Vorikonazol ve NNRTI'lar birlikte uygulanırken hastalar ilaç toksisitesi ve/veya etkililik kaybı 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 ve 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.

Vorikonazolün VFEND'in, gebelik esnasında döneminde anneye yararı fetüseye potansiyel riskten belirgin olarak fazla değilseye kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Vorikonazolün insan sütüne geöip geömediği bilinmemektedir. VFEND tedavisinin başlangıcında emzirme durdurulmalıdır.

### **Üreme yeteneği/fertilite**

Yapılan hayvan öalışmalarında 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 üzerindeki etkisi hafif olabilir.

Vorikonazol, geçici ve geri dönüşümlü bulanıklık görüş, görme duyusunda değişme/artma ve/veya fotofobi dahil görme değişikliklerine sebep olabilir. Bu semptomların oluşma olasılığına karşı hastalar, araba veya makine kullanma gibi zarar verici potansiyeli olan işlerden uzak durmalıdır. Vorikonazol kullanırken hastaların gece araç kullanmamaları önerilir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Vorikonazolün güvenliliği, 2000'den fazla hastadan (1655 hasta terapötik öalışmalardan) elde edilen güvenlilik verilerinin bütününe dayanmaktadır. Bu, hematolojik kanserli hastaları, özofajiyal kandidiyazisi ve tedaviye dirençli mantar enfeksiyonları olan HIV enfeksiyonlu hastaları, kandidemisi veya aspergillozu olan non-nötropenik hastaları ve sağlıklı gönüllüleri içeren heterojen bir topluluğu yansıtmaktadır. 561 hasta 12 haftadan uzun süreli vorikonazol tedavisi görmüş, 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 öalışmalarından elde edilen yan etkilerdir. Öalışmaların öoğu açık tabiatlı tüm sebeplere bağlı yan etkileri içerdii 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  $< 1/10000$  ) aöısından listelenmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyyet 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 ciddiyyeti genelde hafif ve orta şiddette olmuştur. Güvenilirlik verileri analiz edildiğinde yaş, ırk veya cinsiyet aöısından 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, diş 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), alkalen 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 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 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, 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 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). Fototoksosite ve immüsupresyon 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.

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 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 vakaların tümü, önerilen intravenöz vorikonazol dozunun 5 katı ilaç alan pediyatrik hastalarda olmuştur. 10 dakika süreli tek bir fotofobi reaksiyonu rapor edilmiştir.

Vorikonazolün bilinen bir antidotu yoktur, doz aşımının semptomatik ve destekleyici tedavilerle iyileştirilmesi önerilir. Ayrıca gastrik lavaj düşünülebilir.

Vorikonazol 121 mL/dak. lık bir klerensle ile hemodiyaliz yoluyla atılır.

## 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 gelişen fungal patojenlere karşı *in vitro* fungusit etki gösterir. Etki mekanizması, ergosterol biyosentezinde zorunlu bir adım olan, fungal sitokrom P450 aracılı 14 $\alpha$ -sterol demetilasyonunun inhibisyonudur.

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. beigelii* enfeksiyonları dahil *Trichosporon* türleri.

*Acremonium* türleri, *Alternaria* türleri, *Bipolaris* türleri, *Cladophialophora* türleri, *Histoplasma capsulatum*'un klinik izolatlarına *in vitro* aktivite göstermiştir. Bu suşların büyük çoğunluğu 0.05 – 2  $\mu$ g/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, karşılaştırılan ilaçla tedavi edilen hastalarda bu oran %31 olmuştur. Vorikonazol için 84 günlük sağkalım oranı, karşılaştırılan ilaçla 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 hematopoetik dokuların malign neoplazmi olan hastalar) 14 gün süreyle günde iki kere 200 mg veya 300 mg oral uygulama sırasında görülen farmakokinetik özellikler, sağlıklı gönüllülerde görülen ile uyumlu olarak, hızlı ve uygun absorpsiyon, birikim ve non-lineer farmakokinetiktir.

Vorikonazolün farmakokinetiği, metabolizmasının 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 (EAAτ), ortalama olarak 2.5 kat artışa sebep olacağı, intravenöz uygulamada dozun günde iki kere 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 biyodeşdeğerlik sağlanmıştır. Çok yağlı yemeklerle birlikte tekrarlanan dozlarda vorikonazol oral süspansiyon uygulandığında,  $C_{maks}$  ve EAAτ sırasıyla % 34 ve % 24 oranlarında azalır.

Gastrik pH'nın değişmesi, vorikonazol emilimini değiştirmez.



### Dağılım

Vorikonazolün kararlı durum dağılım hacmi 4.6 L/kg olarak tahmin edilmektedir, bu da dokulara yaygın dağılımı 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 temel bir rol oynadığını göstermiştir. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Örneğin, Asyalı toplulukların %15-20'sinin zayıf meabolizör 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 (EAAτ) maruz kaldıklarını göstermiştir. Heterozigot yaygın metabolizörler, homozigot yaygın metabolizör karşılaştırma grubuna oranla ortalama olarak 2 kat daha fazla vorikonazole maruz kalmaktadır.

Vorikonazolün en önemli mataboliti 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 yoluyla metabolize 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 radyoaktivitenin 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 yarı 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 ( $\geq 65$  yaş) arasında  $C_{maks}$  ve EAA'ında hiçbir anlamlı değişiklik görülmemiştir. Benzer bir çalışmada, oral süspansiyon kullanımından sonra, sağlıklı genç kadınlarda EAA, sağlıklı genç erkeklere oranla %45 yüksek olmuştur, ancak ortalama  $C_{maks}$  cinsiyetler arası farklılık göstermemiştir.  $C_{min}$  (sabit durum konsantrasyon eğrisi çukuru), kadınlarda, erkeklere oranla tablet formu için %100, oral süspansiyon formu için %91 daha yüksek olmuştur.

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 ( $\geq 65$  yaş)  $C_{maks}$  ve EAA, sağlıklı genç erkeklerdekenden (18-45 yaş) sırasıyla, % 61 ve % 86 daha yüksek olmuştur. Sağlıklı yaşlı kadınlarla ( $\geq 65$  yaş), sağlıklı genç kadınlar (18-45 yaş) arasında  $C_{maks}$  ve EAA'ında önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Terapötik çalışmalarda yaşa bağlı hiçbir 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 immün 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 yaşındaki 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 (200mg) çalışmasında, normal böbrek fonksiyonu ve hafif (kreatinin klerensi 41-60ml/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 (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. Bu hastalarda standart doz rejiminin ardından idame dozunun yarı yarıya azaltılması önerilir. Vorikonazolün proteine bağlanması bozulmuş karaciğer fonksiyonundan 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 200mg kullanan ve karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla benzer bulunmuştur. Ciddi karaciğer sirozu (Child-Pugh C) olan hastalar için herhangi bir farmakokinetik veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 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 herbir 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 FK/FD analizleri sonucunda, plazma vorikonazol konsantrasyonları ile hem karaciğer fonksiyon test anormallikleri hem de görme bozuklukları arasında pozitif ilişki tanımlanmıştır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sükroz  
Silika, Koloidal, Susuz  
Titanyum Dioksit  
Xanthan Gum  
Sodyum Sitrat  
Sitrik Asit, Susuz  
Sodyum Benzoat  
Doğal Portakal Aroması

### **6.2 Geçimsizlikler**

VFEND Oral Süspansiyon ve 40 mg/ml'lik hazırlanmış oral süspansiyon başka bir ilaç veya ilave tatlandırıcı maddelerle karıştırılmamalıdır. Süspansiyonun su veya başka maddelerle daha da sulandırılmaması gerekmektedir.

### **6.3 Raf ömrü**

18 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

VFEND oral süspansiyon için toz: Sulandırılmadan önce buzdolabında 2-8°C'de saklanır. Hazırlanmış süspansiyon ise 30°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanması koşulu ile 14 gün içinde tüketilmelidir.

Sulandırdıktan sonra 14 gün içerisinde kullanılmayan süspansiyon atılmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Doğal HDPE şişe; polipropilen iç ve dış bileşenleri ve beyaz LDPE contası olan çocuk-emniyetli, tamper evident kapak.

Şişeye monte edilen LDPE adaptör, şırınga ve ölçü kabı içerir.

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

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

### **Kullanım şekli**

Şişeyi açınız ve 46 ml su ilave ediniz. Kapalı şişeyi yaklaşık 1 dakika kuvvetlice çalkalayınız. Çocuk kilitli kapağı açınız ve adaptörü şişenin boynuna takınız. Hazırlanmış süspansiyon için 14 gün olan raf ömrünü (oda sıcaklığında 15-30°C'de) dikkate alarak etikete son kullanma tarihini yazınız.

Her kullanımdan önce hazırlanmış süspansiyonun bulunduğu kapalı şişeyi yaklaşık 10 saniye çalkalayınız. Hazırlanmış oral süspansiyon sadece her pakette bulunan oral uygulayıcı ile uygulanmalıdır

VFEND Oral Süspansiyon ve 40 mg/ml'lik hazırlanmış oral süspansiyon başka bir ilaç veya ilave tatlandırıcı maddelerle karıştırılmamalıdır. Süspansiyonun su veya başka maddelerle daha da sulandırılmaması gerekmektedir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

PFIZER İLAÇLARI Ltd Şti. Muallim Naci Cad. No:55 34347  
Ortaköy-İSTANBUL  
Tel : (0-212) 310 70 00  
Fax : (0-212) 310 70 58

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

135 / 56

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

19.02.2013

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**