KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
VORZOL 200 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Vorikonazol 200 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat 257.05 mg
Kroskarmeloz sodyum 25.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
VORZOL 200 mg film tablettir.
Beyaz ila beyaza yakın, bikonveks, kapsül şeklinde, bir tarafında "200" baskılı, diğer tarafı düz film tabletler halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
VORZOL, geniş spektrumlu, triazol grubuna dahil antifungal bir ajandır ve aşağıda belirtilen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir:

İnvazif aspergillozun tedavisinde,
Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde,
C.krusei ve özofajiyal ve sistemik *Candida* enfeksiyonları (hepatosplenik kandidiyazis, yaygın kandidiyazis, kandidemi) dahil, ciddi *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde.
Scedosporium türleri *(S.apiospermum ve S.prolificans)* ve *Fusarium* türlerine bağlı ciddi fungal enfeksiyonların tedavisinde,

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

VORZOL'ün ayrıca 50 mg film tablet formu bulunmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde kullanım
Kararlı duruma yakın olan plazma konsantrasyonlarının birinci günde elde edilebilmesi için, VORZOL 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[a] (tablet ve süspansiyon)**	
		40 kg ve üzerindeki hastalarda	**40 kg'ın altındaki hastalarda***
Yükleme Doz Rejimi Bütün endikasyonlar için (ilk 24 saat)	Her 12 saatte bir 6mg/kg	Her 12 saatte bir 400 mg	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)
İdame Dozu (ilk 24 saatten sonra)			
Ciddi invazif *Candida*/Invazif aspergilloz/*Scedosporium* ve *Fusarium* enfeksiyonları/Diğer ciddi mantar enfeksiyonları[b]	Her 12 saatte bir 4mg/kg	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)	Her 12 saatte bir 100 mg (2.5 ml)
Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi	Her 12 saatte bir 3-4 mg/kg [c]	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)	Her 12 saatte bir 100 mg
Özofajiyal *Candida* enfeksiyonları	Değerlendirilmemiştir.	Her 12 saatte bir 200 mg (5 ml)	Her 12 saatte bir 100 mg (2.5 ml)

* 15 yaş ve üstü hastalara da uygulanır.
a. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda 12 saatte bir verilen 200 mg oral doz, 12 saatte bir verilen 3 mg/kg IV dozu ile benzer bir maruz kalma (EAAτ) sağlamıştır. 12 saatte bir verilen 300 mg oral doz, 12 saatte bir verilen 4 mg/kg IV dozu ile benzer bir maruz kalma (EAAτ) sağlamıştır (Bkz. Bölüm 5.2).
b. Invazif aspergillozun pivotal klinik çalışmasında IV vorikonazol uygulamasının etki süresinin medyan değeri 10 gündür (2-85 gün aralığı). Oral vorikonazol uygulamasının etki süresinin medyan değeri 76 gündür (2-232 gün aralığı) (Bkz. Bölüm 5.1)
c. Klinik çalışmalarda, kandidemi hastaları birincil tedavi olarak her 12 saatte bir 3 mg/kg alırken diğer derin doku Candida enfeksiyonu olan hastalar kurtarma tedavisi olarak 4 mg/kg almışlardır. Uygun doz enfeksiyonun ciddiyetine ve doğasına göre belirlenmelidir.

Doz ayarlaması
Eğer hastanın cevabı yetersiz ise, oral uygulama için idame dozu günde iki kez 300 mg'a yükseltilebilir. 40 kg'dan az olan hastalar için oral doz günde iki kez 150 mg'a yükseltilebilir.

Eğer hasta bu kadar yüksek dozda tedaviyi tolere edemiyorsa (örneğin günde 2 kez 300 mg oral gibi), oral idame dozu 50 mg'lık kademelerle günde iki kez 200 mg'a (40 kg'dan az olan hastalar için günde iki kez 100 mg) düşürülmelidir.

Eğer vorikonazolün idame dozu oral olarak günde iki kez 200 mg'dan 400 mg'a yükseltilmişse (40 kg'dan az olan hastalar için günde iki kez 100 mg'dan 200 mg'a), vorikonazolle 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).

Fenitoin ile vorikonazol birlikte kullanılacaksa fenitoin seviyelerinin dikkatli takibi gereklidir. Fayda zarar ilişkisi fayda yönünde ağır basmadıkça birlikte kullanılmalarından kaçınılmalıdır.

Vorikonazol efavirenzle birlikte verildiğinde, vorikonazol dozu günde 2 kez 400 mg'a yükseltilmeli, efavirenz dozu ise % 50, örneğin 300 mg'a (günde 1 kez) düşürülmelidir. Vorikonazol ile tedavi kesildiğinde, efavirenz başlangıç dozu düzeltilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

6 aydan uzun süreli tedavilerde, yarar-risk oranı dikkatli şekilde gözden geçirilmelidir. Bakınız bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri (Dermatolojik Reaksiyonlar) ve bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler (Tedavi süresi).

Uygulama şekli:
Ağızdan alınır.
VORZOL film tablet, yemekten en az 1 saat önce veya 1 saat sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

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

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

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

Karaciğer fonksiyon testleri (aspartat transaminaz [AST], alanin transaminaz [ALT], alkalin fosfataz [AP] veya toplam bilirubin değerlerinin anormal (normal karaciğer fonksiyon test değerlerinin en üst limitinin 5 katı) olan hastalarda vorikozanolün güvenliliği ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.

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

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

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

	Intravenöz	**Oral**
Yükleme dozu (ilk 24 saat)	Her 12 saatte bir 9 mg/kg	Önerilmez.
Idame dozu (ilk 24 saatten sonra)	Günde 2 kere 8 mg/kg	Günde 2 kere 9 mg/kg (maksimum doz günde 2 kere 350 mg)

Not: 2- <12 yaş arası bağışıklık sistemi baskılanmış 112 pediyatrik hastada ve 12- <17 yaş arası bağışıklık sistemi baskılanmış 26 adolesanda yapılan farmakokinetik analiz baz alınmıştır.

Tedavi intravenöz rejim ile başlanmalı ve oral tedavi sadece klinik olarak anlamlı bir düzelme görüldüğü taktirde düşünülmelidir. IV uygulanan 8 mg/kg vorikonazolün 9 mg/kg oral doza nazaran yaklaşık 2 kat daha fazla maruziyet yarattığı unutulmamalıdır.

Çocuklar için bu oral doz önerileri vorikonazol'ün oral süspansiyon için toz formunda uygulanması ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Tablet ve oral süspansiyon için toz arasındaki biyoeşdeğerlik çocuk popülasyonunda araştırılmamıştır. Pediyatrik popülasyonda tahmin edilen sınırlı gastro-enterik geçiş zamanı düşünüldüğünde tabletlerin emilimi yetişkinler ile karşılaştırıldığında farklı olabilir. Bu yüzden 2-12 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda oral süspansiyon formunun kullanılması önerilir.

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

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

Doz ayarlaması
Eğer hastanın cevabı yetersiz ise, doz 1 mg/kg'lık basamaklar halinde (veya başlangıçta kullanılan maksimum oral dozun 350 mg olması durumunda 50 mg'lık basamaklar halinde) arttırılmalıdır.

Eğer hasta tedaviyi tolere edemiyorsa doz 1 mg/kg'lık basamaklar halinde (veya başlangıçta kullanılan maksimum oral dozun 350 mg olması durumunda 50 mg'lık basamaklar halinde) azaltılmalıdır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar
VORZOL, vorikonazole veya ilaç içindeki herhangi bir bileşene aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Vorikonazolün CYP3A4 substratları, terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid veya kinidin 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).

Vorikonazolün sağlıklı gönüllülerde sirolimus plazma düzeylerini önemli ölçüde yükseltmesi nedeniyle birlikte kullanılması kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

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

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

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

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

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

- Konjenital veya konjenital olmayan QT aralığının uzaması
- Kardiyomiyopati, özellikle kalp yetmezliği olduğunda
- Sinüs bradikardisi
- Mevcut semptomatik aritmi
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile birlikte kullanım. Gerekli durumlarda, vorikonazol tedavisi öncesi ve sırasında hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozukları, gerekli ise tedavinin başlatılmasından önce ve vorikonazol tedavisi esnasında izlenmelidir ve düzeltilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Günlük dozun 4 katına kadar uygulanan tek doz vorikonazolün, sağlıklı gönüllülerde QT aralığına olan etkisine bakılan bir çalışma yapılmıştır. Hastalardan hiçbirinde klinik olarak anlamlı olan eşik değer olan 500 msn'yi geçen bir aralık saptanmamıştır. (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Karaciğer toksisitesi
Klinik çalışmalarda, vorikonazol tedavisi sırasında yaygın olmayan ciddi karaciğer toksisitesine dair vakalar (klinik hepatit, kolestaz ve ölümle sonuçlanabilecek fulminan karaciğer yetmezliği) görülmüştür. Hepatik reaksiyonların tekrarı öncelikle altta yatan ciddi bir medikal durumu (çoğunlukla hematolojik malignite) olan hastalarda ortaya çıktığı not edilmiştir. Teşhis edilebilir diğer risk faktörleri olmayan hastalar arasında hepatit ve sarılık dahil geçici karaciğer reaksiyonları oluşmuştur. Karaciğer disfonksiyonu tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi
VORZOL kullanan hastalar hepatik toksisite açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. VORZOL ile tedavinin başında, özellikle ilk ay en az haftada bir hepatik fonksiyonlar (özellikle AST ve ALT) değerlendirilmelidir. Tedavi mümkün olduğunca kısa olmalıdır ancak tedavinin getireceği yarar potansiyel zarardan fazla olduğunda tedaviye devam

edilmelidir. Bu tür durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bir değişiklik olmaz ise aylık olarak izlenebilir.

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

Karaciğer fonksiyonları hem çocuklar hem de erişkinlerde izlenmelidir.

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

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

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

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

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi
Hastalar anormal böbrek fonksiyonlarının ortaya çıkması açısından takip edilmelidir. Bu kontroller özellikle serum kreatinini gibi laboratuvar değerlendirmesini içermelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

Ayrıca vorikonazol, fototoksisite ve psödoporfiri ile ilişkilendirilmiştir. VORZOL tedavisi sırasında hastaların özellikle çocukların uzun süreli veya doğrudan güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınmaları ve uygun olduğunda koruyucu güneş kremi/losyonu veya güneşten koruyucu giysi kullanmaları önerilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler – Tedavi süresi).

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

çıkması halinde VORZOL ile tedavinin kesilmesi multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve hasta dermatoloğa yönlendirilmelidir. VORZOL tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir. Fototoksisite ile ilişkili lezyonlar oluşmasına rağmen VORZOL tedavisi devam ettiriliyorsa erken teşhisi mümkün kılmak ve premalignant lezyonları yönetebilmek için dermatolojik değerlendirme sistemik ve düzenli olarak yapılmalıdır. Eğer bir hastada skuamoz hücreli karsinom veya premalignant deri lezyonları oluşursa, VORZOL tedavisi sonlandırılmalıdır.

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

Pediyatrik kullanım
İki yaşın altındaki pediyatrik hastalarda etkililik ve güvenlilik çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.1 Farmakodinamik özellikler). Vorikonazol iki yaşındaki ve daha büyük pediyatrik hastalarda endikedir. Çocuklarda ve yetişkinlerde karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Oral biyoyararlanım, 2-<12 yaş arası çocuklarda malabsorpsiyon ve düşük vücut ağırlığı sebebiyle sınırlı olabilir. Bu durumda intravenöz vorikonazol önerilmektedir.

Fenitoin (CYP2C9 substratı ve potent CYP450 indükleyici)
Fenitoin vorikonazolle birlikte verildiğinde fenitoin düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Beklenen yarar riskten fazla değilse, vorikonazol ve fenitoin birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Efavirenz (CYP450 indükleyici; CYP3A4 inhibitörü ve substratı)
Vorikonazol efavirenzle birlikte verildiğinde, vorikonazol dozu günde 2 kez 400 mg'a yükseltilmeli, efavirenz dozu ise 300 mg'a (günde 1 kez) düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; efavirenz ve vorikonazolün standart dozları için bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Rifabutin (potent CYP450 indükleyici)
Rifabutin vorikonazolle birlikte verildiğinde tam kan sayımı ve rifabutine bağlı advers olayların (örn. üveit) dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Beklenen yarar riskten fazla değilse, vorikonazol ve rifabutin birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Ritonavir (potent CYP450 indükleyici, CYP3A4 inhibitörü ve substratı)
Vorikonazol ve düşük doz ritonavirin (günde 2 kez 100 mg) birlikte kullanımından, hasta için yarar/risk oranı, vorikonazol kullanımı lehine olmadıkça kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, yüksek dozlar için bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Everolimus (CYP3A4 substratı, P-gp substratı)
Vorilonazolün 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).

Metadon (CYP3A4 substratı)
Vorikonazol ile metadonun birlikte kullanılması ile metadon seviyesi artar bu yüzden QT uzaması dahil olmak üzere metadon ile ilişkili toksik durumların ve yan etkilerin vorikonazol ile birlikte kullanılması durumunda sıklıkla izlenmesi önerilmektedir. Metadon dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Kısa etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı)
Vorikonazolle birlikte verildiklerinde, alfentanil, fentanil ve yapısı alfentanile benzeyen ve CYP3A4 ile metabolize edilen kısa etkili diğer opiyatların (örn.sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Alfentanil vorikonazol ile beraber kullanıldığında, alfentanilin yarı ömrünün 4 kat kadar uzamasından ve bağımsız yapılan bir çalışmaya göre vorikonazolün fentanil ile birlikte kullanılmasının fentanilin ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerinde artmaya sebep olduğundan dolayı, opiyatlarla ilişkili istenmeyen etkilerin (hastanın solunumunun daha uzun süre takip edilmesi de dahil) sık aralıklarla izlenmesi gerekebilir.

Uzun etkili opiyatlar (CYP3A4 substratı)
Vorikonazol ile birlikte uygulandığında oksidon ve CYP3A4 ile metabolize olan diğer uzun etkili opiyatların (örneğin hidrokodon) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Opiyatlarla ilişkili istenmeyen etkilerin sık aralıklarla izlenmesi gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5 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 (bkz. Bölüm 4.5).

Tabletler laktoz içerdiği için, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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

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

Vorikonazol, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla eşzamanlı alan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Vorikonazolün CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilen

maddelerin (bazı antihistaminikler, kinidin, sisaprid, pimozid) plazma konsantrasyonlarını yükseltme potansiyelinin de olduğu durumlarda, vorikonazolün bu maddelerle birlikte kullanılması kontrendikedir (aşağıdaki kısma ve Bölüm 4.3'e bakınız).

Etkileşim tablosu
Vorikonazol ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmiştir (günde bir kez "QD" ile, günde iki kez "BID" ile, günde üç kez uygulama "TID" ile, 'belirlenmemiş' ise "ND" ile gösterilmiştir). Her bir farmakokinetik parametre için gösterilen okun yönü, geometrik ortalama oranın %90 güven aralığının %80-125 aralığının içinde (↔), altında (↓) ya da üstünde (↑) olmasına dayanmaktadır. Yıldız işareti (*), iki yönlü bir etkileşimi gösterir. EAA_{τ}, EAA_{t} ve $EAA_{0-\infty}$ sırasıyla bir doz uygulama zaman aralığı boyunca, sıfır zaman noktasından saptanabilir bir ölçümün elde edildiği zamana kadar ve sıfır zaman noktasından sonsuzluğa kadar eğri altındaki alanı temsil etmektedir.

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

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Astemizol, sisaprid, pimozid, kinidin ve terfenadin *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi QTc uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilir.	**Kontrendike** (bkz. Bölüm 4.3)
Karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlar (örn. fenobarbital, mefobarbital) *[güçlü CYP450 indükleyicileri]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak karbamazepin ve uzun etkili barbitüratların vorikonazol plazma konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde düşürme olasılığı vardır.	**Kontrendike** (bkz. Bölüm 4.3)

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim** **Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Efavirenz (non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü) *[CYP450 indükleyicisi; CYP3A4 inhibitörü ve substratı]* Vorikonazol 200 mg BID* ile uygulanan Efevirenz 400 mg QD Efavirenz 300 mg QD, vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama*	Efavirenz C_{maks} ↑ %38 Efavirenz EAA_{τ} ↑ %44 Vorikonazol C_{maks} ↓ %61 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %77 Efavirenz 600 mg QD'ye kıyasla, Efavirenz C_{maks} ↔ Efavirenz EAA_{τ} ↑ %17 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %23 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %7	Vorikonazolün standart dozları ve 400 mg QD veya daha yüksek efavirenz ile kullanımı **kontrendikedir** (bkz. Bölüm 4.3). Vorikonazolün idame dozu 400 mg BID'e çıkarılır ve efavirenz dozu 300 mg QD'ye düşürülürse vorikonazol efavirenz ile birlikte uygulanabilir. Vorikonazol tedavisi durdurulduktan sonra efavirenzin başlangıç dozuna geri dönülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).
Ergot alkaloidleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin) *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün ergot alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve ergotizme yol açma olasılığı vardır.	**Kontrendike** (bkz. Bölüm 4.3)

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim** **Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Rifabutin *[güçlü CYP450 indükleyicisi]* 300 mg QD 300 mg QD (vorikonazol 350 mg BID ile birlikte uygulama)* 300 mg QD (vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama)*	Vorikonazol C_{maks} ↓ %69 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %78 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↓ %4 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %32 Rifabutin C_{maks} ↑ %195 Rifabutin EAA_{τ} ↑ %331 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %104 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %87	**Kontrendike** (bkz. Bölüm 4.3) Beklenen yarar riskten fazla olduğu durumlar dışında vorikonazol ve rifabutin birlikte kullanılmamalıdır. Vorikonazolün idame dozu intravenöz BID olarak 5 mg/kg'a veya oral BID (40 kg altı hastalarda 100 mg'dan 200 mg oral BID'e) olarak 200 mg'dan 350 mg'a arttırılabilir. Vorikonazol ve rifabutinin beraber kullanılacağı durumlarda tam kan sayımı ve rifabutin ile ortaya çıkabilecek istenmeyen etkilerin (örn. uveit) dikkatlice izlenmesi önerilir.
Rifampisin (600 mg QD) *[güçlü CYP450 indükleyicisi]*	Vorikonazol C_{maks} ↓ %93 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %96	**Kontrendike** (bkz. Bölüm 4.3)
Ritonavir (proteaz inhibitörü) *[güçlü CYP450 indükleyicisi; CYP3A4 inhibitörü ve substratı]* Yüksek doz (400 mg BID) Düşük doz (100 mg BID)*	Ritonavir C_{maks} ve EAA_{τ} ↔ Vorikonazol C_{maks} ↓ %66 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %82 Ritonavir C_{maks} ↓ %25 Ritonavir EAA_{τ} ↓ %13 Vorikonazol C_{maks} ↓ %24 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %39	Vorikonazol ve yüksek dozlarda ritonavirin (400 mg ve üstü BID) birlikte uygulanması **kontrendikedir** (bkz. Bölüm 4.3). Hasta için yarar/risk değerlendirmesi vorikonazol kullanımı için gerekçe sağlamadığı takdirde vorikonazol ve düşük dozda ritonavirin (100 mg BID) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim** **Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
St John's Wort *[CYP450 indükleyicisi; P-gp indükleyicisi]* 300 mg TID (tek doz vorikonazol 400 mg ile birlikte uygulama)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Vorikonazol $EAA_{0-\infty}$ ↓ %59	**Kontrendike** (bkz. Bölüm 4.3)
Everolimus *[CYP3A4 substratı, P-gP substratı]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün everolimus plazma konsantrasyonunu anlamlı düzeyde yükseltme olasılığı vardır.	Vorikonazol ve everolimusun birlikte uygulanması tavsiye edilmez, çünkü vorikonazolün everolimus konsantrasyonlarını anlamlı düzeyde yükseltmesi beklenir (bkz. Bölüm 4.4).
Flukonazol (200 mg QD) *[CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü]*	Vorikonazol C_{maks} ↑ %57 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %79 Flukonazol C_{maks} ND Flukonazol EAA_{τ} ND	Bu etkiyi yok edecek azaltılmış vorikonazol ve flukonazol dozu ve/veya sıklığı belirlenmemiştir. Vorikonazol flukonazolden sonra ardışık şekilde kullanılıyorsa vorikonazol ile ilişkili advers olaylar açısından izleme yapılması tavsiye edilir.
Fenitoin *[CYP2C9 substratı ve güçlü CYP450 indükleyicisi]* 300 mg QD 300 mg QD (vorikonazol 400 mg BID ile birlikte uygulama)*	 Vorikonazol C_{maks} ↓ %49 Vorikonazol EAA_{τ} ↓ %69 Fenitoin C_{maks} ↑ %67 Fenitoin EAA_{τ} ↑ %81 Vorikonazol 200 mg BID'e kıyasla, Vorikonazol C_{maks} ↑ %34 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %39	Yarar riske göre ağır basmıyorsa vorikonazol ve fenitoinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Fenitoin plazma düzeylerinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Vorikonazolün idame dozu 5 mg/kg IV BID'e ya da 200 mg'dan 400 mg oral BID'e, (vücut ağırlığı 40 kg'ın altında olan hastalarda 100 mg'dan 200 mg oral BID'e) çıkarılırsa fenitoin vorikonazol ile birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim** **Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Antikoagülanlar Varfarin (30 mg tez doz, 300 mg BID vorikonazol ile birlikte uygulama) *[CYP2C9 substratı]* Diğer oral kumarinler (örn. fenprokumon, asenokumarol) *[CYP2C9 ve CYP3A4 substratları]*	 Protrombin zamanındaki maksimum artış yaklaşık 2 kat olmuştur Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak, vorikonazol kumarinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir; bu da protrombin zamanında artışa neden olabilir.	 Protrombin zamanının ya da diğer uygun antikoagülasyon testlerinin yakından izlenmesi tavsiye edilir. Antikoagülan dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır.
Benzodiazepinler (örn. midazolam, triazolam, alprazolam) *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen benzodiazepinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve sedatif etkide uzamaya yol açma olasılığı vardır.	Benzodiazepinlerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
İmmünosupresanlar *[CYP3A4 substratları]* Sirolimus (2 mg tek doz) Siklosporin (Kronik siklosporin tedavisi uygulanan stabil renal transplant alıcılarında)	 Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Sirolimus C_{maks} ↑ 6.6 kat Sirolimus $EAA_{0-\infty}$ ↑ 11 kat Siklosporin C_{maks} ↑ %13 Siklosporin EAA_{τ} ↑ %70	Vorikonazol ve sirolimusun birlikte uygulanması **kontrendikedir** (bkz. Bölüm 4.3). Siklosporin kullanmakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken siklosporin dozunun yarıya indirilmesi ve siklosporin düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Siklosporin düzeylerinde yükselme nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra siklosporin düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.

Tıbbi ürün *[Etkileşim Mekanizması]*	**Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Takrolimus (0.1 mg/kg tek doz)	Takrolimus C_{maks} ↑ %117 Takrolimus EAA_t ↑ %221	Takrolimus kullanmakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken takrolimus dozunun orijinal dozunun üçte birine düşürülmesi ve takrolimus düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Takrolimus düzeylerinde yükselme nefrotoksisite ile ilişkili bulunmuştur. Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra takrolimus düzeyleri dikkatle izlenmeli ve doz gerektiği şekilde artırılmalıdır.
Uzun Etkili Opiyatlar *[CYP3A4 substratları]* Oksikodon (10 mg tek doz)	Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Oksikodon C_{maks} ↑ 1.7 kat Oksikodon $EAA_{0-\infty}$ ↑ 3.6 kat	Oksikodonun ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer uzun etkili opiyatların (örn. hidrokodon) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Opiyat ile ilişkili advers olaylar açısından sıklıkla izleme yapılması gerekebilir.
Metadon (32-100 mg QD) *[CYP3A4 substratı]*	R-metadon (aktif) C_{maks} ↑ %31 R- metadon (aktif) EAA_{τ} ↑ %47 S-metadon C_{maks} ↑ %65 S-metadon EAA_{τ} ↑ %103	Metadon ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından (QT uzaması dahil) sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. Metadon dozunun azaltılması gerekebilir.
Steroid Dışı Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ'ler) *[CYP2C9 substratları]* İbuprofen (400 mg tek doz) Diklofenak (50 mg tek doz)	S-İbuprofen C_{maks} ↑ %20 S-İbuprofen $EAA_{0-\infty}$ ↑ %100 Diklofenak C_{maks} ↑ %114 Diklofenak $EAA_{0-\infty}$ ↑ %78	NSAİİ'ler ile ilgili advers olaylar ve toksisite açısından sıklıkla izleme yapılması tavsiye edilir. NSAİİ'lerin dozunun azaltılması gerekebilir.

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim** **Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Omeprazol (40 mg QD)* *[CYP2C19 inhibitörü; CYP2C19 ve CYP3A4 substratı]*	Omeprazol C_{maks} ↑ %116 Omeprazol EAA_{τ} ↑ %280 Vorikonazol C_{maks} ↑ %15 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %41 Vorikonazol, CYP2C19 substratları olan diğer proton pompası inhibitörlerini de inhibe edebilir ve bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir.	Vorikonazolde doz ayarlaması tavsiye edilmez. 40 mg ya da daha yüksek dozlarda omeprazol almakta olan hastalarda vorikonazol tedavisine başlanırken omeprazol dozunun yarıya indirilmesi tavsiye edilir.
Oral Kontraseptifler* *[CYP3A4 substratı; CYP2C19 inhibitörü]* Noretisteron/etinilöstradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Etinilöstradiol C_{maks} ↑ %36 Etinilöstradiol EAA_{τ} ↑ %61 Noretisteron C_{maks} ↑ %15 Noretisteron EAA_{τ} ↑ %53 Vorikonazol C_{maks} ↑ %14 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %46	Oral kontraseptifler ile ve ayrıca vorikonazol ile ilgili advers olaylar açısından izleme yapılması tavsiye edilir.
Kısa Etkili Opiyatlar *[CYP3A4 substratları]* Alfentanil (20 µg/kg tek doz, eşzamanlı nalokson ile birlikte) Fentanil (5 µg/kg tek doz)	 Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Alfentanil $EAA_{0-\infty}$ ↑ 6 kat Yayınlanmış olan bağımsız bir çalışmada, Fentanil $EAA_{0-\infty}$ ↑ 1.34 kat	Alfentanil, fentanil ve yapısal olarak alfentanile benzeyen ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer kısa etkili opiyatların (örn. sufentanil) dozunun azaltılması düşünülmelidir. Solunum depresyonu ve opiyat ile ilişkili diğer advers olaylar açısından uzun süreli ve sık olarak izleme yapılması tavsiye edilir.
Statinler (örn. lovastatin) *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün CYP3A4 tarafından metabolize edilen statinlerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve rabdomiyolize neden olma olasılığı vardır.	Statinlerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Sülfonilüreler (örn. tolbutamid, glipizid, gliburid) *[CYP2C9 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün sülfonilürelerin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve hipoglisemiye neden olma olasılığı vardır.	Kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi tavsiye edilir. Sülfonilürelerin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Vinka Alkaloidleri (örn. vinkristin ve vinblastin) *[CYP3A4 substratları]*	Bu konuda çalışma yapılmamıştır; ancak vorikonazolün vinka alkaloidlerinin plazma konsantrasyonlarını yükseltme ve nörotoksisiteye yol açma olasılığı vardır.	Vinka alkaloidlerinin dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Diğer HIV Proteaz İnhibitörleri (örn. sakinavir, amprenavir ve nelfinavir)* *[CYP3A4 substratları ve inhibitörleri]*	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır. *İn vitro* çalışmalar, vorikonazolün HIV proteaz inhibitörlerinin metabolizmasını inhibe edebileceğini, ayrıca vorikonazolün metabolizmasının HIV proteaz inhibitörleri tarafından inhibe edilebileceğini göstermektedir.	Tüm ilaç toksisitesi olayları ve/veya etkisizlik açısından dikkatle izleme yapılmalıdır ve doz ayarlaması gerekebilir.
Diğer non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NNRTI'ler) (örn. delavirdin, nevirapin)* *[CYP3A4 substratları, inhibitörleri ya da CYP450 indükleyicileri]*	Bu konuda klinik çalışma yapılmamıştır. *İn vitro* çalışmalar, vorikonazolün metabolizmasının NNRTI'ler tarafından inhibe edilebileceğini ve vorikonazolün NNRTI'lerin metabolizmasını inhibe edebileceğini göstermektedir. Efavirenzin vorikonazol üzerindeki etkisi hakkındaki bulgular, vorikonazolün metabolizmasının bir NNRTI tarafından indüklenebileceğini düşündürmektedir.	Tüm ilaç toksisitesi olayları ve/veya etkisizlik açısından dikkatle izleme yapılmalıdır ve doz ayarlaması gerekebilir.
Simetidin (400 mg BID) *[spesifik olmayan CYP450 inhibitörüdür ve mide pH derecesini artırır]*	Vorikonazol C_{maks} ↑ %18 Vorikonazol EAA_{τ} ↑ %23	Doz ayarlaması yok
Digoksin (0.25 mg QD) *[P-gp substratı]*	Digoksin C_{maks} ↔ Digoksin EAA_{τ} ↔	Doz ayarlaması yok
İndinavir (800 mg TID) *[CYP3A4 inhibitörü ve substratı]*	İndinavir C_{maks} ↔ İndinavir EAA_{τ} ↔ Vorikonazol C_{maks} ↔ Vorikonazol EAA_{τ} ↔	Doz ayarlaması yok

Tıbbi ürün ***[Etkileşim Mekanizması]***	**Etkileşim** **Geometrik ortalama değişiklikleri (%)**	**Birlikte uygulama ile ilgili tavsiyeler**
Makrolid antibiyotikleri Eritromisin (1 g BID) *[CYP3A4 inhibitörü]* Azitromisin (500 mg QD)	 Vorikonazol C_{maks} ve EAA_{τ} ↔ Vorikonazol C_{maks} ve EAA_{τ} ↔ Vorikonazolün eritromisin ya da azitromisin üzerindeki etkisi bilinmemektedir.	 Doz ayarlaması yok
Mikofenolik asit (1 g tek doz) *[UDP-glukuronil transferaz substratı]*	Mikofenolik asit C_{maks} ↔ Mikofenolik asit EAA_t ↔	Doz ayarlaması yok
Prednizolon (60 mg tek doz) *[CYP3A4 substratı]*	Prednizolon C_{maks} ↑ %11 Prednizolon $EAA_{0-\infty}$ ↑ %34	Doz ayarlaması yok
Ranitidin (150 mg BID) *[mide pH derecesini artırır]*	Vorikonazol C_{maks} ve EAA_{τ} ↔	Doz ayarlaması yok

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 uygulamalıdırlar.

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 Kinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
VORZOL'ün araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi olabilir.
VORZOL, 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 kullanımından uzak durmalıdır.
Hastalara vorikonazol kullanırken özellikle gece araç kullanmamaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Vorikonazolün güvenilirliği, 2000'den fazla hastadan (1655 hasta terapötik çalışmalardan) 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.

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

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

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 ≥1/10, yaygın ≥1/100 ila <1/10, yaygın olmayan ≥1/1000 ila <1/100, seyrek ≥1/10000 ila <1/1000, çok seyrek <1/10000 ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)) açısından listelenmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre gösterilmiştir.

Vorikonazol alan hastalarda görülen istenmeyen etkiler

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Gastroenterit, grip benzeri hastalık
Seyrek: Psödomembranöz kolit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Trombositopeni, anemi, lökopeni, pansitopeni, purpura, kemik iliği baskılanması
Yaygın olmayan: Lenfadenopati, agranülositoz, eozinofili, dissemine intravasküler koagülasyon (DIK)

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın: Sinüzit
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: Hiponatremi*

* Pazarlama sonrası kullanım ile belirlenen yan etkiler

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Halüsinasyon, konfüzyon, depresyon, anksiyete
Seyrek: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, titreme, parestezi, zihin bulanıklığı durumu, ajitasyon
Yaygın olmayan: Ataksi, beyin ödemi, diplopi, vertigo, hipoestezi, senkop, tat almada bozulma, hipertoni
Seyrek: Konvülziyon, ensefalopati, Guillain-Barre Sendromu, okülojirik kriz, ekstrapiramidal sendrom, hepatik koma, insomnia, infüzyon esnasında somnolans, periferik nöropati

Göz hastalıkları
Çok yaygın: Görmede bozukluk (görmede değişiklik/artma, bulanık görme, renk görmede değişiklik, kromotopsi, fotofobi dahil)
Yaygın olmayan: Blefarit, optik sinir bozuklukları (optik nörit dahil), papilla ödemi, siklerit, nistagmus
Seyrek: Retinal kanama, korneada opaklaşma, optik atrofi, okülogirasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Seyrek: Hipoakuzi, tinnitus

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Periferik ödem
Yaygın olmayan: Bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, supraventriküler aritmi, atrial aritmi
Seyrek: QT aralığında uzama, atrioventriküler (A-V) tam blok, yan dal bloğu, nodal aritmi, ventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon, tromboflebit, flebit
Seyrek: Lenfanjit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Akut solunum zorluğu sendromu, göğüs ağrısı, pulmoner ödem, solunum zorluğu

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı
Yaygın: Gastroenterit
Yaygın olmayan: Kabızlık, duodenit, dispepsi, diş eti iltihabı, dil iltihabı, pankreatit, dilde

ödem, peritonit, disguzi

Hepato-biliyer hastalıklar
Yaygın: Sarılık, kolestatik sarılık
Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği, hepatit, hepatomegali, kolesistit, kolelitiyazis
Seyrek: Hepatik koma

Deri ve deri altı yağ dokusu hastalıkları
Çok yaygın: Döküntü
Yaygın: Eksfolyatif dermatit, yüzde ödem, fototoksik reaksiyon, makülopapüler döküntü, maküler döküntü, papüler döküntü, kilitis, prurit, alopesi, eritema
Yaygın olmayan: Sabit ilaç döküntüsü, Stevens Johnson sendromu, anjiyonörotik ödem, alerjik dermatit, ürtiker, ilaç duyarlılığı, psöriazis, egzema
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, diskoid lupus eritematozus, psödoporfiri
Bilinmiyor: Skuamoz hücreli karsinom

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

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Pireksi
Yaygın: Asteni, ürperme

Laboratuvar bulguları
Yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (SGOT(AST), SGPT(ALT), alkalen fosfataz, gama-glutamil transpeptidaz [GGT], laktat dehidrojenaz [LDH], bilirubin dahil), kan kreatinin düzeyinin artışı
Yaygın olmayan: Elektrokardiyogram düzeltilmiş QT aralığında uzama, kandaki üre miktarında artış, kandaki kolestrol miktarında artış

Seçilen yan etkilerin tanımı

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.

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.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, uzun süreli görsel advers etkiler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 VORZOL kesilmelidir.
Uzun süre vorikonazol tedavisi olan hastalarda, ışığa duyarlı deri reaksiyonları gelişmiştir.

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

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.

Pediyatrik kullanım
Vorikonazolün güvenirliliği, vorikonazol tedavisi alan 2 - <12 yaşındaki çocuk hastalarda farmakokinetik çalışmalarda (127 pediyatrik hasta) ve tıbbi amaçlı ilaca erken erişim programında (158 pediyatrik hasta) olmak üzere toplam 285 pediyatrik hastada çalışılmıştır. 285 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Klinik çalışmalarda kaza sonucu üç doz aşımı vakası görülmüştür. Bu vakalar önerilen intravenöz vorikonazol dozunun 5 katı ilaç alan pediyatrik hastalarda meydana gelmiştir. 10 dakika süreli tek bir fotofobi reaksiyonu rapor edilmiştir.

Vorikonazolün bilinen bir antidotu yoktur, doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi önerilir. Ayrıca gastrik lavaj düşünülebilir.

Vorikonazol 121 mL/dak'lık bir klerens ile hemodiyaliz edilir. Doz aşımında hemodiyaliz uygulanması vorikonazolün vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanımlı antimikotik – Triazol türevi
ATC kodu: J02AC03

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

Mikrobiyoloji:
Vorikonazol *in vitro* olarak, *Candida* türlerine (flukonazole dirençli *C. krusei* ve dirençli *C. glabrata* ve *C. albicans* suşları dahil) karşı antifungal potens ve test edilen tüm *Aspergillus* türlerine karşı fungisid aktivite ile geniş spektrumlu antifungal aktivite göstermektedir. Vorikonazol ayrıca, mevcut antifungal ajanlara sınırlı duyarlılığa sahip olan *Scedosporium* ya da *Fusarium* dahil olmak üzere yeni ortaya çıkan fungal patojenlere karşı *in vitro* fungisid aktivite göstermektedir.

A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans dahil *Aspergillus* türleri, *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis ve sınırlı sayıda C dubliniensis, C.inconspicua ve C. guilliermondii* dahil *Candida* türleri, *S. apiospermum, S. prolificans* dahil *Scedosporium* türleri ve *Fusarium* türleri için klinik etkililiği (kısmi veya tam yanıt, olarak tanımlanır) gösterilmiştir.

Tedavi edilen diğer mantar enfeksiyonları (genellikle kısmi veya tam yanıt ile) şunlardır; *Alternaria* türlerine ait izole vakalar, *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* türleri, *Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus*

neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus, P.marneffei dahil *Penicillium türleri, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* ve *T. beigelii* enfeksiyonları dahil *Trichosporon* türleri.

Klinik olarak izole *Acremonium* türleri, *Alternaria* türleri, *Bipolaris* türleri, *Cladophialophora* türleri ve *Histoplasma capsulatum* için *in vitro* aktivite göstermiştir. Bu suşların büyük çoğunluğu 0.05 – 2 mcg/mL aralığındaki vorikonazol konsantrasyonlarında inhibe olmuştur.

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

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

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

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

EUCAST tarafından belirlenmiş olan sınır değerler

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

[1] MİK değerleri Duyarlı (S) sınır değerinin üzerinde olan suşlar nadirdir ya da henüz bildirilmemiştir. Bu izolatların tümünde tanıma ve antimikrobiyal duyarlılık testleri tekrarlanmalı ve sonuç doğrulandığı takdirde izolat bir referans laboratuara gönderilmelidir.
[2] Klinik çalışmalarda, *C glabrata* enfeksiyonları olan hastalarda vorikonazole yanıt *C. albicans, C. parapsilosis ve C. tropicalis*'e kıyasla %21 daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, bu azalmış yanıt ile yükselmiş MİK değerleri arasında korelasyon saptamamıştır.
[3] Klinik çalışmalarda, *C. krusei* enfeksiyonlarında vorikonazole yanıt *C. albicans, C. parapsilosis ve C. tropicalis*'e benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, EUCAST analizi için yalnızca 9 vaka mevcut olduğundan, *C. krusei* için klinik sınır değerlerin belirlenmesi için kanıtlar halen yetersizdir.
[4] EUCAST, vorikonazol için türle ilgili olmayan sınır değerler belirlememiştir.

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

Aspergillus enfeksiyonları – kötü prognozlu aspergilloz hastalarında etkinlik: Vorikonazolün primer akut invazif aspergilloz tedavisinde konvansiyonel amfoterisin B ile kıyaslamalı etkinliği ve sağkalım faydası, 12 hafta süreyle tedavi uygulanan 277 immünokompromize hasta üzerinde yapılan açık, randomize ve çok merkezli bir çalışmayla gösterilmiştir. Vorikonazol, ilk 24 saat için 12 saatte bir 6 mg/kg yükleme dozu ve bunun ardından minimum 7 gün boyunca 12 saatte bir 4 mg/kg idame dozu ile intravenöz yolla uygulanmıştır. Bunun ardından tedavide 12 saatte bir 200 mg dozda oral formülasyona geçilmesine izin verilmiştir. IV vorikonazol tedavisinin medyan süresi 10 gün (aralık: 2-85 gün) olmuştur. IV vorikonazol tedavisinden sonra, PO vorikonazol tedavisinin medyan süresi 76 gün (aralık: 2-232 gün) olmuştur.

Vorikonazol ile tedavi edilen hastaların %53'ünde tatminkar bir global yanıt (başlangıç noktasında mevcut olan tüm ilişkili olabilecek semptomların, işaretlerin, radyografik/bronkoskopik anormalliklerin tam ya da kısmi iyileşmesi) görülürken, karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen hastalarda bu oran %31 olmuştur. Vorikonazol için 84 günlük sağkalım oranı, karşılaştırma ilacı ile elde edilen sağkalım oranından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksektir.

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

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

Non-nötropenik hastalarda kandidemi: Vorikonazolün primer kandidemi tedavisinde amfoterisin B ve ardından flukonazol rejimiyle kıyaslamalı etkinliği, açık ve karşılaştırmalı bir çalışmayla gösterilmiştir. Belgelenmiş kandidemisi bulunan 377 non-nötropenik hasta (12 yaşından büyük) çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların 248'ine vorikonazol tedavisi verilmiştir. Vorikonazol grubundaki 9 hasta ve amfoterisin B ve ardından flukonazol grubundan 5 hastada da ayrıca mikolojik olarak kanıtlanmış derin doku enfeksiyonu vardır. Böbrek yetmezliği olan hastalar bu çalışma dışında bırakılmıştır. Her bir tedavi kolunda medyan tedavi süresi 15 gündür. Primer analizde çalışma görülmeden DRC (Veri değerlendirme komisyonu) tarafından değerlendirilen başarılı cevap tedavinin bitiminden (TTS) sonraki 12 haftada kan ve enfekte olmuş derin dokulardaki Candida eredikasyonu ile enfeksiyonun klinik belirti ve semptomlarında iyileşme/gelişme olarak tanımlanmıştır. TTS sonraki 12. haftada değerlendirilmeyen hastalar başarısız olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin tamamlanmasından sonraki (TTS) 12. haftada yapılan analizde, her iki tedavi kolundaki hastaların %41'inde başarılı yanıt görülmüştür.

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

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

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

Scedosporium ve *Fusarium* enfeksiyonları:
Vorikonazolün aşağıdaki nadir fungal patojenlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

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

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

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

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

Pediatrik hastalarda deneyim
Kesinleşmiş ya da yüksek olası invazif fungal enfeksiyonu bulunan, 9 ay - 15 yaş arasındaki 61 pediatrik 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). Terapötik çalışmalar 12-15 yaş arasında 5 hastayı kapsamıştır. Kalan hastalar vorikonazolü insani amaçlı ilaca erken erişim programı kapsamında almışlardır. Bu hastalardaki altta yatan hastalıklar hematolojik malignite (27 hasta) ve kronik granülomatoz hastalığı (14 hasta)'nı içermektedir. En yaygın olarak tedavi uygulanan fungal enfeksiyon aspergilloz olmuştur (43/61, %70).

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Vorikonazolün farmakokinetiği sağlıklı bireylerde, özel topluluklarda ve hastalarda araştırılmıştır. Aspergilloz riski olan hastalarda (özellikle lenfatik veya hematopoietik dokuların malign neoplazmı olan hastalar) 14 gün süreyle günde iki kere 200 mg veya 300 mg oral uygulama sırasında görülen farmakokinetik özellikler, sağlıklı gönüllülerde görülen ile uyumlu olarak, hızlı ve uygun absorpsiyon, birikim ve non-lineer farmakokinetiktir.

Vorikonazolün farmakokinetiği, metabolizmasının doygunluğuna bağlı olarak non-lineerdir. Artan dozla maruziyetteki artış oransal olarak daha fazladır.

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

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

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

Gastrik pH'nın değişmesi, vorikonazol emilimini değiştirmez.

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

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

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

Vorikonazol farmakokinetiğinin bireyler arası değişkenliği yüksektir.

İn vivo çalışmalar, vorikonazol metabolizmasında CYP2C19'un etkili olduğunu göstermiştir. Bu enzim genetik polimorfizm gösterir. Örneğin, Asyalı toplulukların %15-20'sinin zayıf matabolizör olması beklenir. Beyaz ve siyah ırkta zayıf matabolizörlerin prevalansı % 3-5'dir. Beyaz ve Japon sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar, zayıf metabolizörlerin, homozigot yaygın matabolizör 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 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 metabolizması yoluyla elimine edilir, uygulanan dozun %2'den azı idrarla değişmeden atılır.

Vorikonazolün radyoaktif olarak işaretlenmiş dozunun, tekrarlanan dozlar halinde intravenöz uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık % 80'ine, tekrarlanan dozlar halinde oral uygulanmasından sonra ise % 83'üne idrarda rastlanmıştır. Hem oral hem de intravenöz uygulamanın ardından toplam radyoaktif maddenin büyük bölümü (> % 94) ilk 96 saat içinde atılmıştır.

Vorikonazolün terminal yarılanma ömrü doza bağlıdır ve 200 mg oral uygulama durumunda yaklaşık 6 saattir. Non-lineer farmakokinetiği yüzünden, terminal yarılanma ömrü, vorikonazolün birikmesi veya atılımı için bir tahminde bulunma konusunda faydalı olmaz.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişki
10 terapötik çalışmanın tümünde tek tek gönüllülerdeki ortalama ve maksimum plazma konsantrasyonlarının medyan değeri sırasıyla 2425 ng/ml (kartiller arası aralık 1193 ila 4380 ng/ml) ve 3742 ng/ml (kartiller arası aralık 2027 ila 6302 ng/ml) olarak bulunmuştur. Terapötik çalışmalarda ortalama, maksimum ya da minimum plazma vorikonazol konsantrasyonu ile etkililik arasında pozitif bir ilişki saptanmamıştır.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:
Bir çoklu oral doz çalışmasında, sağlıklı genç kadınlarda C_{maks} ve EAA sağlıklı genç erkeklere (18-45 yaş) oranla sırasıyla % 83 ve % 113 daha yüksek olmuştur. Aynı çalışmada, sağlıklı yaşlı erkekler ve sağlıklı yaşlı kadınlar (≥65 yaş) arasında C_{maks} ve EAA'sında hiçbir

anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Klinik programda, cinsiyete bağlı olarak herhangi bir doz ayarlaması yapılmamıştır. Erkek ve kadınlarda görülen güvenlilik profili ve plazma konsantrasyonları benzerdir. Bu sebeple cinsiyete bağlı doz ayarlaması gerekmez.

Yaşlılar:
Bir çoklu oral doz çalışmasında, sağlıklı yaşlı erkeklerde (≥65 yaş) C_{maks} ve EAA, sağlıklı genç erkeklerdekinden (18-45 yaş) sırasıyla, % 61 ve % 86 daha yüksek olmuştur. Sağlıklı yaşlı kadınlarla (≥65 yaş), sağlıklı genç kadınlar (18-45 yaş) arasında C_{maks} ve EAA'da önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

Terapötik çalışmalarda yaşa bağlı herhangi bir doz ayarlaması yapılmamıştır. Yaş ile plazma konsantrasyonları arasında bir ilişki gözlenmiştir ancak vorikonazolün güvenlilik profili yaşlı ve genç hastalarda benzer olmuştur ve bu nedenle yaşlılar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

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

IV idame dozunun yetişkinlere kıyasla pediyatrik hastalarda daha yüksek olması pediyatrik hastalarda eliminasyon kapasitesinin daha yüksek olduğunu gösterir. Bunun sebebi pediyatrik hastalardaki karaciğer kütlesi / vücut kütlesinin daha büyük olmasıdır.

Oral biyoyararlanım, çocuklarda malabsorpsiyon ve bu yaş gurubu için düşük vücut ağırlığı sebebiyle sınırlı olabilir. Bu durumda intravenöz uygulama önerilmektedir.

Adolesan hastaların büyük kısmındaki vorikonazol maruziyetleri, aynı doz uygulama rejimlerinin verildiği erişkinlerdeki ile karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur. Bununla birlikte, vücut ağırlığı düşük olan bazı genç adolesanlarda erişkinlere kıyasla daha düşük vorikonazol

maruziyetleri gözlenmiştir. Bu gönüllülerde vorikonazol metabolizmasının erişkinlerden çok çocuklara benzer olma olasılığı vardır. Popülasyon farmakokinetiği analizine göre, vücut ağırlığı 50 kg'ın altında olan 12 ila 14 yaş arası adolesanların çocuklar için belirlenen dozları almaları gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek Bozukluğu:
Bir oral tek doz (200 mg) çalışmasında, normal böbrek fonksiyonu ve hafif (kreatinin klerensi 41-60 ml/dak.) – ciddi (kreatinin klerensi <20 ml/min) 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. Vorikonazolün proteine bağlanması karaciğer fonksiyonu bozukluğundan etkilenmez.

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

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, genotoksite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen preklinik veriler, insana yönelik özel herhangi bir zarara işaret etmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat
Prejelatinize nişasta
Kroskarmeloz sodyum
Povidon
Magnezyum stearat
Opadry Beyaz (hipromeloz, titanyum dioksit, laktoz monohidrat ve triasetin)

6.2. Geçimsizlikler
Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklama yönelik özel uyarılar
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
14 veya 30 film tablet içeren PVC-PVDC/Aluminyum folyodan oluşmaktadır.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sandoz İlaç ve San. Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık-Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2016/567

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ
05.08.2016

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ
-